

Sub redacția lui
Eusebie ZBRANCA

ENDOCRINOLOGIE

**GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT
ÎN BOLILE ENDOCRINE**

Ediția a III-a



Editura POLIROM



CUPRINS

<i>Prezentarea autorilor</i>	11
<i>Prefață la ediția a III-a</i> (Eusebie Zbranca)	13
<i>Prefață la ediția a II-a</i> (Eusebie Zbranca)	15
<i>Prefață</i> (Eusebie Zbranca)	17
Endocrinologia ca știință (Eusebie Zbranca)	19
Generalități. Etape ale dezvoltării. Scurt istoric al endocrinologiei românești	19
<i>Endocrinologia în România</i>	23
Hormonii. Generalități (Eusebie Zbranca, Voichița Mogoș, Letiția Leuștean, Cătălin Buzdugă)	25
Sinteza și eliberarea hormonilor	27
Sinteza hormonilor peptidici	28
Principii de acțiune a hormonilor	30
<i>Receptorii membranari</i>	31
<i>Fosforilarea proteinelor</i>	32
<i>Receptorii intracelulari</i>	34
<i>Mecanisme de reglare</i>	35
Degradare și turnover	36
Funcția endocrină a hipotalamusului (Voichița Mogoș)	37
Scurt istoric	37
<i>Releasing hormoni</i> : structură, funcții, reglare, aplicații terapeutice	38
<i>Release-inhibiting hormoni</i> – hormoni de inhibiție a eliberării	40
Hormonii antehipofizari (Eusebie Zbranca)	43
Hipofiza (Corina Găleşanu, Eusebie Zbranca)	49
Date importante	49
Anatomie	50
Adenohipofiza	
<i>Ontogeneză</i>	51
<i>Histologie</i>	51
Explorarea endocrină a axei hipotalamo-hipofizare	52
<i>Explorarea funcțională</i>	52
<i>Explorarea morfologică</i>	52
Sindromul de șa vidă – <i>Empty Sella</i>	55
Tumori hipofizare	56
Adenoamele hipofizare	56
Adenoamele somatotrope	62
<i>Acromegalia</i>	62
<i>Gigantismul</i>	68
<i>Prolactinomul</i>	68
Insuficiența hipofizară	73
<i>Hipopituitarism anterior hipofizar – global</i>	75
<i>Hipopituitarism anterior – parțial</i>	79
<i>Hipopituitarism anterior de origine neurohipotalamică</i>	79

Insuficiența hipofizară a copilului	81
Sindroame hipotalamice	91
Diabetul insipid (DI)	91
Sindromul de secreție inadecvată de ADH (sindromul Schwartz-Bartter ; sindromul Parhon – 1933). Hipervasopresinismul	96
Alte sindroame hipotalamice	98
Amenoreea psihogenă (de stres, de efort)	99
Pubertatea precoce neurogenă „adevărată”	100
Hipogonadismul hipogonadotrop pur (displazia olfacto-genitală, sindromul Kallmann-De Morsier)	101
Sindromul adipozo-genital (Babinski-Fröhlich)	102
Sindromul Lawrence-Moon	102
Tiroida (Eusebie Zbranca, Bogdan Gălușcă, Voichița Mogoș)	103
Date importante	103
Enigme ale glandei tiroide	104
Date de embriologie, anatomie și fiziologie	105
Embriologie	105
Consecințe practice	105
Anatomie	106
Hormonii tiroidieni	108
Noțiuni de farmacologie	113
Evaluarea funcției tiroidiene	114
Indexul Newcastle	114
Indexul Billewicz	116
Afecțiunile produse de deficitul iodat (IDD : Iodine Deficiency Disorders)	125
Metode de evaluare a statusului nutrițional iodat	126
Clasificarea gradului de severitate a deficitului iodat	127
Date privind prevalența gușii endemice	128
Fiziopatologia gușii endemice	129
Consecințele deficitului iodat asupra sănătății publice	129
Prevenție și tratamente	130
Tireotxicozele	131
Tireotxicoza la bătrâni	143
Hipotiroidia	144
Hipotiroidia primară a adultului	145
Hipotiroidia secundară și terțiară a adultului	147
Hipotiroidia copilului	150
Hipotiroidia la vârstnici	154
Tiroidite – strumite	154
Tiroidita acută microbiană	155
Tiroidita De Quervain	155
Tiroidita limfocitară cronică (autoimună)	156
Tiroidita lemnoasă (fibroasă) – Riedel	158
Tiroidita bacilară	159
Tiroiditele micotice	159
Gușile nodulare și cancerul tiroidian	160
Nodulii tiroidieni	160
Cancerul tiroidian	166
Paratiroidale și hormoni calcitropi : PTH, calcitonina, 1,25(OH)₂D₃ (Corina Găleşanu, Dumitru D. Brănișteanu, Eusebie Zbranca)	177
Date importante	177
Reglarea nivelului de calciu seric	177
Anatomie	178

<i>Parathormonul (PTH)</i>	178
<i>Parathormon related protein (PTHrP)</i>	179
<i>Calcitonina (CT)</i>	179
<i>Calciferolii (D₂, D₃)</i>	181
Hiperparatiroidia (HPTH)	184
Hipoparatiroidia (hPTH)	193
Spasmofilia : tetanie cronică constituțională (TCC)	200
Metabolismul osos. Osteoporoza (Dumitru D. Brănișteanu, Corina Găleşanu, Eusebie Zbranca)	203
Sistemul osos – structură și funcție	203
<i>Componentele osului</i>	203
<i>Forme de țesut osos</i>	203
<i>Celulele osului. Remodelarea osoasă</i>	204
Osteoporoza	207
Glandele suprarenale (Carmen Vulpoi, Voichița Mogoș, Simona Mogoș, Letiția Leuștean, Maria Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Cristina Preda, Delia Ciobanu, Eusebie Zbranca)	227
Corticosuprarenala – date generale	227
<i>Insuficiența corticosuprarenală cronică</i>	239
<i>Sindroamele adreno-genitale</i>	248
<i>Sindromul Cushing</i>	258
<i>Incidentalomele suprarenale</i>	278
<i>Hiperaldosteronismul primar</i>	282
Medulosuprarenala	295
<i>Feocromocitomul</i>	300
Gonadele (Voichița Mogoș, Carmen Vulpoi, Cristina Preda, Maria Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Simona Mogoș)	315
<i>Date importante</i>	315
Testiculul	316
<i>Hipogonadismele masculine</i>	328
<i>Hipogonadisme hipogonadotrope</i>	333
<i>Hipogonadisme hipergonadotrope</i>	335
<i>Alte hipogonadisme</i>	336
<i>Sindroame de insensibilitate la androgeni</i>	337
<i>Testiculul necoborât congenital</i>	339
<i>Ginecomastia</i>	341
Ovarele	345
<i>Hipogonadismele feminine</i>	359
Hirsutismul	363
<i>Boala polichistică ovariană</i>	367
Pubertatea	372
<i>Pubertatea precocă</i>	376
<i>Pubertatea întârziată</i>	381
Menopauza	382
<i>Fiziopatologia menopauzei</i>	383
<i>Manifestările clinice ale menopauzei</i>	384
<i>Tratamentul menopauzei</i>	385
Infertilitatea	390
<i>Epidemiologia infertilității</i>	390
<i>Infertilitatea masculină</i>	391
<i>Infertilitatea feminină</i>	395

Disfuncțiile sexuale masculine (Simona Mogoș, Voichița Mogoș)	399
Definițiile disfuncțiilor sexuale masculine	399
<i>Investigarea disfuncției erectile</i>	401
Tratamentul disfuncției erectile	402
<i>Terapia adresată factorilor de risc și comorbidităților</i>	403
<i>Tratamentul medical al disfuncțiilor erectile</i>	403
Ejacularea prematură	405
Obezitatea (Cristina Preda, Carmen Vulpoi, Maria Christina Ungureanu, Letiția Leuștean)	407
Tulburările de comportament alimentar (Veronica Mocanu, Bogdan Gălușcă, Eusebie Zbranca)	417
Anorexia nervoasă	417
Bulimia nervoasă	422
<i>Tulburările de comportament alimentar care nu sunt specificate altfel</i> (Eating Disorder Not Otherwise Specified, <i>NOS</i>)	427
<i>Tulburările de comportament alimentar necontrolat (Binge-Eating Disorder, BED)</i>	427
Neoplaziile endocrine multiple (Dumitru D. Brănișteanu)	429
Neoplazia endocrină multiplă tip 1	431
<i>Genetică, etiologie</i>	431
<i>Incidența, vârsta debutului</i>	432
<i>Manifestări clinice</i>	432
Neoplazia endocrină multiplă tip 2 și cancerul familial medular al tiroidei	434
<i>Genetică, etiologie, clasificare</i>	434
<i>Manifestări clinice</i>	435
<i>Prognostic și tratament</i>	437
Sindroamele endocrine paraneoplazice (Bogdan Gălușcă)	439
<i>Definiție</i>	439
<i>Generalități</i>	439
<i>Concluzii</i>	443
Diabetul zaharat (Carmen Vulpoi, Gabriel Ungureanu, Maria Christina Ungureanu)	445
Definiție	445
Fiziopatologie	448
Etiopatogenie	450
Diagnostic	452
Diagnosticul tipului de diabet	455
Diagnostic diferențial	456
<i>Alte poliurii-polidipsii</i>	456
<i>Alte melituri</i>	456
Complicațiile metabolice	457
<i>Coma acido-cetozică</i>	457
<i>Coma hiperlactacidemică</i>	458
<i>Coma hiperosmolară</i>	458
<i>Coma hipoglicemică</i>	459
Complicațiile degenerative	460
<i>Angiopatia diabetică</i>	460
Monitorizarea evoluției diabetului zaharat	463
Tratament	464
<i>Obiective terapeutice</i>	464
<i>Modificarea stilului de viață – tratamentul igieno-dietetic</i>	465
Tratamentul medicamentos	469
<i>Insulina</i>	469
<i>Antidiabetice orale</i>	474
<i>Sulfamidele hipoglicemiante</i>	475

<i>Biguanidele</i>	476
<i>Inhibitorii alfa-glucozidazei</i>	477
<i>Tiazolidindione</i>	478
<i>Inhibitori ai dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV)</i>	480
Particularități terapeutice	483
<i>Tratamentul diabetului la gravide</i>	483
<i>Tratamentul comei acido-cetozice</i>	483
<i>Tratamentul comei hiperosmolare</i>	484
<i>Tratamentul comei hipoglicemice</i>	485
<i>Tratamentul comei hiperlactacidemice</i>	485
<i>Tratamentul complicațiilor infecțioase</i>	485
<i>Terapia complicațiilor cronice</i>	485
Durerea în patologia endocrină (Eusebie Zbranca)	489
Introducere	489
Durerea în patologia hipotalamo-hipofizară	491
<i>Cefaleea în tumorile hipofizare</i>	491
Cefaleea în alte afecțiuni hipofizare	493
<i>Sindromul de „șă goală” („Empty Sella Syndrome”)</i>	493
<i>Cefaleea în apoplexia hipofizară</i>	494
Durerea în patologia tiroidiană	495
Durerea în patologia paratiroidiană	498
Durerea în osteoporozele endocrine	499
Calcitonina și durerea	501
Durerea în patologia suprarenaliană	502
<i>Boala Addison (insuficiența corticosuprarenală primară)</i>	502
<i>Hemoragia suprarenală acută (sindromul Waterhouse-Friderichsen)</i>	502
<i>Sindroamele adrenogenitale</i>	503
<i>Boala Cushing</i>	503
<i>Hiperaldosteronismul primar (sindrom Conn)</i>	503
Patologia medulosuprarenală	503
Durerea în patologia endocrină gonadică	504
<i>Durerea în patologia ovariană</i>	504
<i>Durerea în patologia testiculară</i>	506
Tulburările motricității digestive în patologia endocrină (Oana Ionescu, Bogdan Gălușcă, Eusebie Zbranca)	507
Patologia hipotalamo-hipofizară	507
Patologia tiroidiană	508
<i>Tireotxicoza</i>	508
<i>Criza acută tireotoxică</i>	510
<i>Hipotiroidia</i>	511
<i>Cancerul tiroidian</i>	512
Patologia paratiroidiană	513
<i>Hiperparatiroidia primară</i>	513
<i>Hipoparatiroidia</i>	514
Patologia suprarenaliană	515
<i>Insuficiența suprarenaliană cronică (Boala Addison)</i>	515
<i>Insuficiența suprarenaliană secundară (corticotropă)</i>	517
<i>Insuficiența suprarenaliană acută (criza addisoniană)</i>	517
<i>Feocromocitomul</i>	517
Patologia gonadică	518
<i>Sarcina</i>	518
<i>Contracepția estro-progestativă</i>	519
Neoplaziile endocrine multiple (MEN)	519
Poliendocrinopatiile autoimune (PEA)	520

Anexe	523
Anexa 1 – <i>Medicamente utilizate în practica endocrinologică</i>	523
Anexa 2 – <i>Lista medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință</i>	529
Anexa 3 – <i>Lista medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc</i>	530
Abrevieri	531
Bibliografie selectivă	533

ENDOCRINOLOGIA CA ȘTIINȚĂ

Eusebie Zbranca

Generalități. Etape ale dezvoltării. Scurt istoric al endocrinologiei românești

Endocrinologia (din grecescul *endon* – „înăuntru”, *krino* – „a elimina” și *logos* – „știință”) este știința ce studiază structura și funcția sistemului endocrin, biosinteza, acțiunile și metabolismul hormonilor, statusul lor fiziologic și patologic. În *Mic dicționar medical*, profesorul V. Rusu definește termenul *endocrinologie* ca „medicina glandelor cu secreție internă și a hormonilor, din punct de vedere fiziologic și fiziopatologic”. Sistemul nervos și cel endocrin asigură transmiterea informațiilor între celule și țesuturi, asigurându-se reglarea tuturor funcțiilor organismului și funcționarea acestuia ca un tot unitar.

Mesagerii informației sistemului endocrin sunt hormonii, substanțe secretate de celule (organe) specializate și transportați spre alte țesuturi, cărora le reglează funcțiile. Acțiunea hormonilor este mediată de receptori, structuri macromoleculare membranare, citoplasmatică sau genomică, cu care interacționează specific. Receptorii recunosc hormonul din milioanele de molecule din mediul extracelular și traduc informația adusă de el (hormon) în „evenimente” post-receptor prin care celula-țintă se conformează mesajului.

Sistemul endocrin controlează :

- creșterea și dezvoltarea pre- și postnatală ;
- metabolismele intermediare (protidic, glucidic, lipidic, mineral, hidro-electrolitic) ;
- reproducerea ;
- comportamentul sexual ;
- transformarea malignă și promovarea creșterii unor tumori etc.

Controlul endocrin reprezintă numai una din modalitățile de permanentă ajustare a organismului la variațiile mediului intern și condițiile ambientale. Progresele biologiei moleculare au dus la identificarea unor sisteme de control extra- și intracelular, permițând să se afirme că motto-ul celebrei lucrări a lui Parhon și Goldstein, *Les sécrétions internes* publicată la Paris în 1909 – „chaque organe, chaque tissu, chaque cellule possèdent une sécrétion interne” („fiecare organ, fiecare țesut, fiecare celulă posedă o secreție internă”) – este adevărat. Practic, orice celulă secretă molecule prin care influențează alte celule și țesuturi după model paracrin, juxtacrin, autocrin sau endocrin.

Ceea ce până nu demult făcea distincția între sistemul nervos și cel endocrin era faptul că informația din sistemul nervos se transmitea prin intermediul neuromediatorilor și neuromodulatorilor eliberați în spațiul postsinaptic, iar informația din sistemul endocrin era vehiculată de hormoni prin intermediul sângelui. Actualmente, a devenit evidentă capacitatea unor hormoni de a funcționa ca neuromodulatori sau neurotransmițători, între

cele două sisteme stabilindu-se o zonă importantă de suprapunere (de exemplu, la nivelul sistemului nervos central, al tubului digestiv etc.).

TRH-ul, identificat inițial la nivelul hipotalamusului ca hormon eliberator al TSH-ului, s-a dovedit a funcționa în alte zone ale creierului ca neuromodulator cu influențe asupra activității motorii, tremorului, excitației și depresiei psihice. Funcționează, de asemenea, ca hormoni și ca neurotransmițători CRH, VIP, gastrina, secretina, colecistochinina, neurosteroizii, catecolaminele.

Aceste acțiuni, situate la limita între sistemul nervos și cel endocrin, fac obiectul de studiu al *psihoneuroendocrinologiei*, ramură nouă și fascinantă a endocrinologiei, la ale cărei edificări și-au adus contribuția și savanți români dintre care, la loc de frunte, trebuie citat numele ieșeanului Grigore T. Popa.

Verigă fundamentală în ajustarea permanentă și flexibilă a mediului intern, hormonii sunt supuși, la rândul lor, unui complex sistem de control în care operează ca element esențial fenomenul feedback, mecanism cibernetic prin care concentrația sangvină a unui hormon modulează, prin rata sa de secreție, eliberare, metabolizare, sistemul de comandă al secreției.

Identificarea acestui mecanism feedback și a bioritmurilor endogene care guvernează biosinteza hormonilor a permis structurarea unor raționamente de diagnostic și terapie de o exactitate aproape matematică, ce conferă o anumită particularitate studiului și practicii endocrinologiei. Endocrinologia este o știință exactă.

Dezvoltarea endocrinologiei și a subramurilor sale în complexitatea lor actuală se extinde pe o perioadă de mai puțin de un secol și jumătate, jalonată de descoperiri epocale recompensate de Premii Nobel, descoperiri care s-au acumulat în mod exponențial în ultimele decenii, în raport direct cu progresul tehnic general.

În dezvoltarea endocrinologiei se pot distinge trei mari perioade, descrise pe scurt în paginile ce urmează.

I. Perioada anatomo-clinică și experimentală este epoca marcată de câteva personalități însemnate :

- Henle, 1843 : descrie glandele vasculare sangvine, dar ignoră rolul lor ;
- Berthold, 1849 : demonstrează efectele castrării și reimplantării testiculului asupra creșterii la cocoș ;
- Claude Bernard, 1855 : evidențiază capacitatea ficatului de a elibera glucoză în circulație. A propus termenul de „glandă cu secreție internă” ;
- Laguesse, 1893 : utilizează pentru prima dată denumirea de „endocrin” ;
- Brown Sequard, 1891 : definește noțiunea de „produși solubili speciali” care intră în sânge și vor influența alte celule. Primul produs de acest gen studiat a fost *secretina*, denumită „mesager chimic” de către Bayls și Starling, și *hormon* de către W.B. Hardy (1904).

În paralel cu cercetarea fundamentală, observații clinice de mare acuratețe au stabilit relații între anumite maladii și unele glande cu secreție internă :

- boala Addison – distrugerea suprarenalelor (Addison, 1855) ;
- acromegalie – tumoră hipofizară (Pierre Marie și Marinescu, 1886) ;
- cașexia strumiprivă – extirparea tiroidei (Kocher).

În acest fel, clinica îndrumă experimentatorul spre un gest care va permite confirmări și descoperiri : ablație, extragerea unei substanțe active și studiul efectelor sale administrate

substitutiv sau farmacologic. Brown Sequard „îmaginează” în 1889 opoterapia testiculară. Autoadministrându-și extract testicular, simte că „întinerește”. Își stimulează colegii, și ei în vârstă, să-l imite...

Odată cu statuarea principiilor anatomo-fiziologice ale secrețiilor interne se naște o nouă știință medicală, endocrinologia, numită astfel de Nicolas Pende (1912), unul dintre titanii începutului acesteia. Este unul dintre „cei trei piloni latini pe care se sprijinea endocrinologia începutului de secol”. Era italian. Ceilalți doi erau românul Parhon și spaniolul Maranon.

II. A doua perioadă de dezvoltare, etalată pe o durată de circa patru decenii, este caracterizată de mai multe direcții de cercetare.

A. Identificarea și izolarea unor noi hormoni :

- Nicolae Paulescu (1918) a obținut primul extract apos de pancreas cu acțiune hipoglicemiantă și de normalizare a tulburărilor metabolice atunci când era injectat la câinele pancreatectomizat. Extrasul a fost denumit „pancreină”. Descoperirea a fost ignorată cu rea-credință de cei cărora li s-a atribuit descoperirea insulinei, încununată cu Premiul Nobel (Banting, Best, McLeod);
- identificarea și izolarea steroizilor suprarenali (Kendall, 1936);
- identificarea hormonilor antehipofizari : PRL (Riddle, 1932), GH, ACTH, TSH, FSH (Li, Evans, Simpson, 1940-1950);
- descoperirea secrețiilor plurihormonale ale unor glande endocrine : T_3 și T_4 (tiroida), insulina și glucagonul (pancreasul);
- instituirea terapiei de substituție a deficitelor glandulare de îndată ce s-a realizat purificarea unor hormoni de extracție : ADH în diabetul insipid (1921), insulina în diabetul zaharat (1922), cortizonul în insuficiența suprarenală etc.

B. Identificarea unor elemente de morfofiziologie fundamentală a sistemului endocrin :

- conceptul de „neurosecreție” (Scharrer, 1936);
- descrierea sistemului port hipotalamo-hipofizar (Popa și Fielding, 1930) și dezvoltarea conceptului de control hipotalamic al hipofizei (Harris, 1948);
- identificarea elementelor *turnover*-ului hormonal și existenței controlului feedback (Moore și Price). Se dovedește că glandele cu secreție internă nu sunt izolate, ci funcționează în sinergie sau în rețea, ilustrând formula lui Maranon : „Hipofiza este șeful de orchestră al concertului endocrin”.

C. Dezvoltarea metodologiei de explorare a funcției glandelor endocrine :

- metode biochimice de determinare a hormonilor circulanți;
- baterii de teste funcționale;
- aportul medicinei nucleare; utilizarea izotopilor radioactivi în tehnica de dozare (RIA) a hormonilor și de explorare morfofuncțională a glandelor endocrine.

D. Înțelegerea fiziopatologiei multor afecțiuni endocrine :

- alterări enzimatice ale biosintezei hormonilor suprarenali (Bongiovani, Debré-Fibiger, Wilkins etc.);
- dezvoltarea investigațiilor citogenetice cu rol fundamental în elucidarea patologiei sexualizării umane (Barr, 1950);

- descrierea primelor sindroame de rezistență la hormoni (PTH – Albright). Astăzi sunt cunoscute asemenea sindroame pentru foarte mulți hormoni (ADH, PTH, hormoni tiroidieni iodați, testosteron, cortizol, mineralocorticoizi);
- identificarea rolului autoimunității în patologia endocrină (Doniach, Roith, Bastenie).

III. Perioada modernă a evoluției endocrinologiei se caracterizează prin :

- aplicarea practică a descoperirilor în domeniul imunologiei pentru stabilirea metodologiei dozărilor radioimunologice, a căror sensibilitate a crescut prin posibilitatea de a se produce anticorpi monoclonali ;
identificarea „factorilor de creștere”, molecule esențiale pentru controlul endocrin și paracrin al creșterii, cu implicații și în carcinogeneză (EGF) ;
identificarea de noi hormoni : hormonii hipotalamici (descoperiri încununată cu Premiul Nobel : Scally, Guillemin) ; hormonii tubului digestiv ;
- descoperirea conceptului de sistem APUD ;
descoperirea receptorilor membranari și de la nivelul genomului, precum și stabilirea sistemului de mesageri secunzi cu care receptorii sunt cuplați : adenil ciclaza (Sutherland – Premiul Nobel), tirozin-kinaza, proteinele G, sistemul fosfa tidil – inozitol calciu ;
apariția noțiunii de prohormon : proinsulina, big ACTH, pro și pre – pro-PTH etc.

S-au înregistrat progrese remarcabile în înțelegerea fiziopatologiei și în terapia bolilor endocrine :

- descoperirea suportului autoimun al unor boli endocrine și a predispoziției genetice de dezvoltare a acestor afecțiuni legate de constelația HLA ;
- descoperirea farmacologiei hormonale cu apariția de tratamente antitumorale în patologia endocrină tumorală (bromocriptina, somatostatina, blocanți ai steroidogenezei) ;
- utilizarea largă a hormonilor și blocanților receptorilor hormoni : corticoterapia, contraceptivele hormonale, mifepristonul – RU 486, inductorii de ovulație care permit dezvoltarea tehnicilor de fertilizare „in vitro” ;
- dezvoltarea terapiei antitumorale pentru tumori cu hormonodependență cunoscută, dar și pentru alte categorii de tumori (tratamentul cancerului mamar, de prostată) ;
- dezvoltarea tehnicilor de intervenție transsfenoidală pentru tumorile hipofizei ;
- apariția unor posibilități de manipulare a comportamentului sexual.

Prin situația sa actuală și prin perspectivele de dezvoltare, endocrinologia este considerată o știință fundamentală și reprezintă unul dintre elementele raționamentului oricărui cercetător sau practician.

Endocrinologia în România

Profesorul Ștefan M. Milcu făcea următoarea periodizare a endocrinologiei românești :

- perioada precursorare (1873-1899) ;
- perioada semiologică și anatomo-clinică (1900-1918) ;
- perioada hormonală și biochimică (1919-1945) ;
- perioada neuroendocrinologică (1946-1980) ;
- la care vom adăuga : perioada actuală.

1. Perioada precursorare

Între 1880 și 1899, se remarcă, în perioada lor pariziană, Gh. Marinescu și N. Paulescu, primul prin studii experimentale și clinice asupra hipofizei, iar al doilea prin studii asupra tiroidei, suprarenalei și pancreasului.

Gh. Marinescu a studiat, în serviciul lui Pierre Marie, hipofizele extirpate de la primele cazuri de acromegalie, boală descoperită de maestrul său. Marinescu este primul experimentator care a procedat la extirparea hipofizei (la pisică) pe cale transsfenoidală. În aceeași perioadă, Paulescu a făcut ample studii asupra tiroidei și suprarenalei, introducând și opoterapia cu extracte tiroidiene (în mixedem) și suprarenale (la animalul suprarenalectomizat). Biologul A. Vitzu, elev a lui Brown Sequard, redactează în aceeași perioadă lucrarea *Doctrina secrețiilor interne din punctul de vedere al rolului lor în organism* (București, 1895).

Thoma Ionescu (1896-1898) publică lucrări având ca subiect noi procedee de tratament chirurgical al bolii Basedow. Se publică lucrări referitoare la gușa endemică (Sufirin, 1899 ; Opreșcu, 1903 ; Petrescu, 1887 ; Iacob Felix, 1899).

În această perioadă, un număr de 12 medici români și-au susținut la București, Iași, Paris și Montpellier teze de doctorat cu subiecte de endocrinologie.

2. Perioada semiologică și anatomoclinică

În România, începutul secolului XX este marcat în endocrinologie de numele lui Gheorghe Marinescu, Nicolae Paulescu, Constantin Parhon. Aria preocupărilor lor este largă.

În 1906, Paulescu extirpă prin abord temporal hipofiza la câine. „Procedeu Paulescu” este folosit ulterior la om de Cushing, în chirurgia hipofizei. Sinteza lucrărilor lui Paulescu în domeniu apare la Paris, în 1908 : *L'hypophyse du cerveau*.

Un eveniment remarcabil îl reprezintă apariția în 1909, la Paris, a tratatului *Les sécrétions internes* elaborat de C. Parhon și M. Goldstein. Despre motto-ul cărții, împrumutat de la Brown Sequard, „fiecare organ, fiecare țesut, fiecare celulă posedă o secreție internă” am amintit mai înainte. Lucrarea este considerată de specialiști ca fiind „un prim tratat de endocrinologie”.

În aceeași perioadă, Victor Babeș publică lucrări referitoare la substratul anatomopatologic în boala Addison.

Venirea la Iași în 1912 a profesorului Parhon a însemnat începutul unei mari epoci a endocrinologiei românești. „Școala Parhon de la Socola” și publicațiile sale au făcut cunoscute preocupările românești în domeniu în toată lumea.

Tulburările endocrine din psihoze, tulburările psihice din bolile endocrine, endocrinologia materno-fetală, glandele endocrine și metabolismul mineral sunt doar unele dintre preocupările esențiale ale „Școlii de la Socola”.

3. Perioada hormonală și biochimică

Este perioada în care N. Paulescu descoperă hormonul hipoglicemiant pancreatic. El l-a botezat pancreină. Nu (și) el a fost beneficiarul Premiului Nobel. El începuse lucrările din 1916 și le-a publicat în 1921. Banting și Best au publicat în 1922, după șase luni. Târziu, la sărbătorirea unei jumătăți de secol de la descoperire, comitetul Nobel a recunoscut prioritatea lui Paulescu.

Alte nume cu rezonanță în domeniul endocrinologiei în această perioadă sunt C.I. Parhon (cu rolul glandelor endocrine în procesul de îmbătrânire), L. Cîmpeanu în Transilvania (gușa endemică și cretinismul), D. Danieloupolu (carența iodată și gușa endemică, studiul sistemului nervos vegetativ etc.). Descoperirea sistemului port hipotalamic hipofizar este legată de numele lui Gr.T. Popa, al cărui nume îl poartă astăzi Universitatea de Medicină și Farmacie din Iași. Maestrul său, Fr.I. Rainer, îl observase macroscopic, pe materialul necroptic. Și în această perioadă, Gh. Marinescu are importante contribuții științifice în domeniul endocrinologiei clinice.

Al patrulea deceniu al secolului este martorul înființării primei Catedre de Endocrinologie din lume, la Facultatea de Medicină din București. La conducerea acesteia este numit C.I. Parhon, care își încheie astfel, în 1934, cariera sa remarcabilă de la Iași, pe care o începuse în 1912. La Iași continuă să activeze elevi de-ai profesorului Parhon, printre care prof. L. Ballif (psihiatrie), Zoe Caraman (neurologie), Maria Briese (endocrinologie). La Cluj sunt de remarcat personalități ca A. Crăniceanu, I. Hațieganu, C. Daniel.

4. Perioada neuroendocrinologică

Înființarea Institutului de Endocrinologie din București (1946) și a Catedrelor de Endocrinologie la Facultățile de Medicină din Iași, Cluj, Timișoara, Târgu-Mureș și, mai târziu, Craiova au creat premise de dezvoltare a endocrinologiei cu importante echipe de specialiști. În această perioadă, marchează prin opera lor evoluția endocrinologică Șt.M. Milcu, Marcela Pitiș, Maria Briese, Vera Pencea, Rodica Dascălu, Barbu Ionescu, Bartel Gyorghi, Doru Ioanițiu, V. Săhleanu, C. Maximilian, V. Stănescu, Gr. Lungu, L. Gozariu, N. Simionescu, Grațiana Nicolau. Mulți dintre ei nu mai sunt. Alții sunt încă activi.

5. Perioada actuală

Preocupările endocrinologilor români sunt numeroase și acoperă practic întreaga arie de întindere a specialității. Catedrele de Endocrinologie din București (C. Dumitrache, M. Coculescu, C. Badiu, S. Fica, H. Ursu), Timișoara (I. Zosin, A. Miloș), Cluj (I. Duncea, C. Ghervan, C. Georgescu), Târgu-Mureș (I. Kun), Craiova (M. Bistrițeanu), Sibiu (Gh. Totoianu), Constanța (E. Circo), Iași (E. Zbranca, V. Mogos, C. Galeșanu, C. Vulpoi), Oradea (M. Timar), Arad (L. Stamoran), Brașov (M. Vîrciu) grupează colective de specialiști care, împreună cu colegii din celelalte localități ale țării, formează marea familie unită a endocrinologilor români. Sunt studiate probleme actuale ale endocrinologiei: osteoporoza, patologia neuroendocrină, patologia endocrină autoimună, patologia tiroidiană endemică, tumorile endocrine, cancerul tiroidian și alte tumori endocrine, patologia endocrină a sexualizării, sexualitatea normală și patologică etc.

De remarcat reînnoirea legăturilor științifice și de prietenie cu colegii din Republica Moldova: Z. Anestiadi, L. Zota, V. Rusnac, N. Migali, L. Alexeev, L. Gavriliuc, M. Caradja, L. Vudu etc.

HORMONII. GENERALITĂȚI

Eusebie Zbranca, Voichița Mogoș, Letiția Leuștean, Cătălin Buzdugă

Comunicarea între diverse componente ale organismului este asigurată de sistemul endocrin, nervos și imun. Sistemul endocrin, inițial apreciat ca fiind parte distinctă de sistemul nervos este acum considerat a se afla în interrelație cu acesta, hipotamusul constituind placa turnantă a acestor două sisteme.

Cuvântul hormon provine din limba greacă (*hormao* = „a excita”, „a stimula”, „a activa”, „a pune în mișcare”), iar introducerea sa în vocabularul medical îi este atribuită lui Ernest Henry Starling (1866-1927), în anul 1905.

Hormonii reprezintă substanțe organice de natură endogenă, cu rol de semnal, care determină celula-țintă să-și moduleze o activitate intrinsecă, programul răspunsului la hormonul specific fiind deja existent în celulă ca rezultat al unui program genetic de diferențiere.

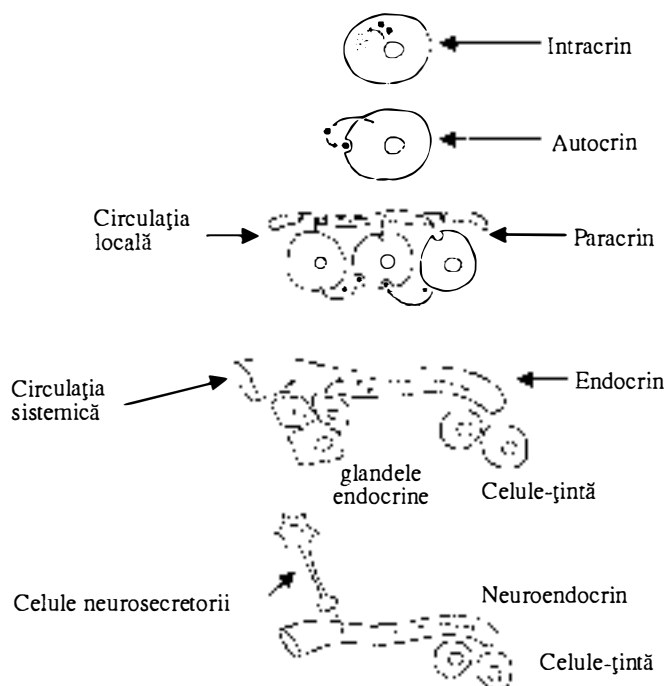


Figura 1. Mecanisme de acțiune ale hormonilor (după Hefco, 1998)

Aceștia sunt secretați în cantități extrem de mici de glande endocrine sau de alte țesuturi specializate având rol în coordonarea organelor, țesuturilor-țintă, proceselor metabolice și prin aceasta în coordonarea activității întregului organism.

Acțiunea lor se poate exercita la distanță de locul secreției (*acțiune endocrină*), ajungând la locul secreției pe cale circulatorie sau, dimpotrivă, pot acționa :

- în vecinătatea locului în care au fost sintetizați (*acțiune paracrină*) ;
- pe celula juxtapozată celei care i-a produs (*acțiune juxtacrină*) ;
- chiar pe celula care i-a produs (*acțiune autocrină*) (vezi figura 1).

Tabelul 1. *Clasificarea hormonilor*

Natura chimică	Organul/țesutul unde este produs	Denumirea
Hormoni peptidici și glicoproteici	Hipotalamus	Tiroliberina (TRH)
		Gonadoliberina (GnRH)
		Somatostatina
		Corticoliberina (CRH)
		Somatoliberina (GH-RH)
		Ocitocina
		Vasopresina (ADH)
	Hipofiză	Somatotrop (GH, STH)
		Prolactina (PRL)
		Corticotrop (ACTH)
		Tireotrop (TRH)
		Foliculostimulant (FSH)
		Luteinizant (LH)
		β-endorfine
	Pancreas-ficat, tub digestiv	Somatomedine (IGF-1)
		Insulina
		Glucagon
		Gastrina
		Secretina
		Colecistokinina
		VIP
		Angiotensina
	Gonade	Inhibina
		Relaxina
		Factor antimullerian
	Paratiroide	Parathormon (PTH)
	Tiroidă (celule parafoliculare)	Calcitonina
	Inimă	Factor natriuretic atrial
	Rinichi	Eritropoietina ; renina

Aminoacizi și derivați	Plasmă-ficat	Angiotensina
	Placentă	Gonadotrofina corionică
	Medulosuprarenală și SNC	Adrenalina, noradrenalina, dopamina
	Epifiză	Melatonina
Steroizi	Tiroidă (foliculi)	T_4 , T_3
	Rinichi (piele, ficat)	$1,25(OH)_2D_3$
	Corticosuprarenală	Aldosteron, cortizol, testosteron, estradiol, progesteron
	Testicul	Testosteron
Hormoni hibrizi	Ovar	Estradiol, progesteron, testosteron
	Creier	Catecolestrogenul
Prostaglandine și leucotriene		E , C , D

Tabelul de mai sus reprezintă doar o clasificare didactică a principalelor tipuri de hormoni cunoscute. Concepția clasică prin care se considera că o categorie de hormoni are o acțiune asupra unui singur tip de țesut a fost infirmată. De pildă, TSH are efect asupra dezvoltării și controlului funcției tiroidiene, ACTH are rol în controlul funcției și morfologiei glandelor adrenale, LH este implicat în sinteza steroizilor gonadali, dar toți acești hormoni au efect și asupra țesutului adipos, fiind implicați în lipoliză.

Acțiunea hormonală este diferită în funcție de țesuturile pe care aceștia acționează. Spre exemplu, insulina favorizează transportul intracelular de glucoză și oxidarea în mușchi, lipogeneza în țesutul adipos, glicogenogeneza în țesutul muscular și transportul de aminoacizi în limfocite și ficat și sinteza de proteine în mușchi.

Aceste exemple și multe altele au constituit argumente pentru reevaluarea conceptului de „celulă-țintă”. În prezent, noțiunea de „celulă-țintă” se referă la toate celulele de care se leagă hormonii, indiferent că produc sau nu efecte. Această definiție este de asemenea imperfectă, dar are totuși un merit euristic, în sensul că se admite că nu toate efectele hormonale au fost descoperite.

Sinteza și eliberarea hormonilor

Toți hormonii sunt sintetizați în interiorul celulelor și eliberați apoi în mediul extern, unde își exercită efectele biologice.

Hormonii pot fi împărțiți în două clase. Cei care după sinteză sunt depozitați în vezicule și a căror eliberare se face în urma unui stimul care poate să nu fie cuplat cu cel care a declanșat sinteza și cei care sunt eliberați pe măsură ce sunt sintetizați.

Hormonii eliberați din vezicule sunt reprezentați de hormonii polipeptidici și neurotransmițătorii reprezentați de catecolamine (dopamina) și acidul gama aminobutiric (GABA), ce sunt eliberați, de asemenea, în urma unui proces mediat de vezicule, dar cu anumite particularități, în sensul că nu trec prin cascada de evenimente intracelulare care este caracteristică sintezei de proteine. Această categorie de hormoni poate fi recuperată după ce

aceștia și-au exercitat efectul biologic prin recaptarea în veziculele goale rămase după secreție, așteptând un nou semnal pentru a putea fi eliberate.

A doua mare clasă de hormoni este reprezentată de cei a căror eliberare nu este mediată de vezicule. Este vorba de hormonii steroizi ce au ca punct de plecare în sinteză colesterolul (glucocorticoizi, androgeni, estrogeni, și mineralocorticoizi) și eicosanoizii (clasă de hormoni derivați din acizii grași liberi).

Sinteza hormonilor peptidici

Cu excepția unui număr mic de proteine care sunt sintetizate în matricea mitocondrială sau în cloroplaste (în cazul plantelor), marea majoritate a proteinelor sunt sintetizate de către celulele eucariote în interiorul ribozomilor prezenți în reticulul endoplasmatic rugos. Patternul secretor al hormonilor peptidici este cel mai bine înțeles.

Procesul începe la nivelul reticulului endoplasmatic, unde proteinele sunt bine plicaturate și modificate covalent prin adăugarea unor molecule de carbohidrați. Translocația în reticulul endoplasmatic al proteinelor începe încă din stadiul în care ele sunt sintetizate la nivel ribozomal. Alegerea drept țintă a reticulului endoplasmatic nu este întâmplătoare, ci este cauzată de o moleculă-semnal atașată la capătul 5' al ARNm, ce are trei domenii. Dintre acestea unul este hidrofob, diferit de la un hormon peptidic la altul și care dă specificitate semnalului (vezi figura 2). S-a constatat că hidrofobicitatea domeniului respectiv este mai importantă decât secvența de aminoacizi în declanșarea semnalului.

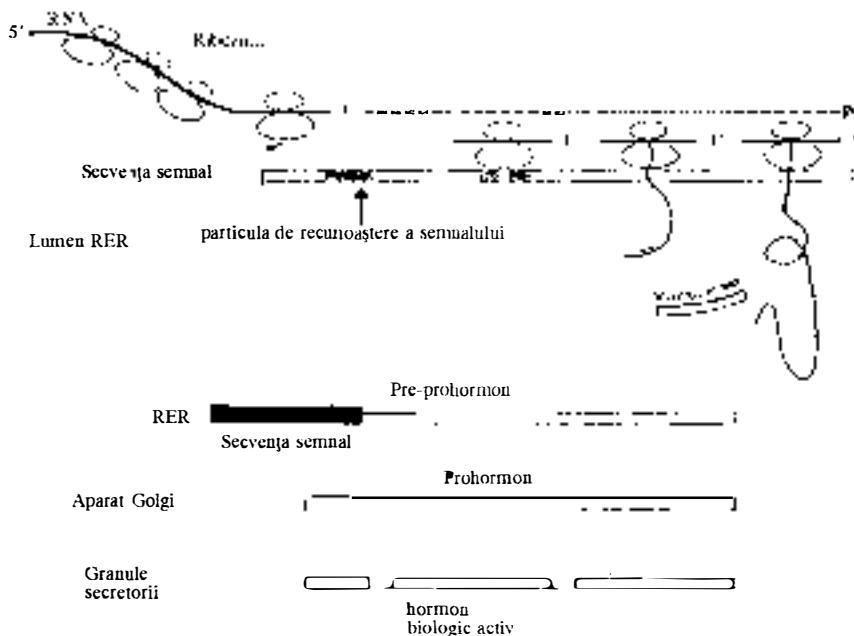


Figura 2. Sinteza hormonilor peptidici (după Nussey, Whitehead, 2001)

De proteina-semnal, parte integrată a lanțului peptidic ce se sintetizează, se leagă particula SRP (*Signal Recognition Particle*), un complex ribonucleic format din șase polipeptide și un mic fragment de ARN ce va ghida proteina nou sintetizată către reticulul endoplasmatic. Toate țesuturile secretorii conțin importante cantități de reticuli endoplasmatici rușoși, vizibili în microscopie electronică.

Legarea proteinei nou sintetizate de SRP se face chiar în timpul sintezei. SRP facilitează translocarea prin reticulul endoplasmatic într-o triplă manieră : prin scăderea vitezei de elongare a lanțului proteic (prin aceasta facilitând interacțiunea lanțului proteic cu lumenul reticulului endoplasmatic), prin modificarea conformației lanțului peptidic al hormonului proteic ce se sintetizează (și prin aceasta și a afinității față de reticulul endoplasmatic) și prin deschiderea canalelor aflate la joncțiunea dintre ribozom și membrana reticulului endoplasmatic prin care are loc translocația.

Se presupune că mai există un sistem de translocare prin reticulul endoplasmatic nemediat de SRP, întrucât persoanele care au mutația acestei proteine nu par a fi afectate.

În ultimii ani au fost identificate noi proteine implicate în translocarea prin reticulul endoplasmatic, denumite generic „translocon”, care sunt, se pare, o specie de aquaporine.

Odată intrată în lumenul reticulului endoplasmatic prin joncțiunea dintre ribozom și peretele reticulului endoplasmatic, joncțiunea se închide, proteina intrată în lumen nemaiaivând cale de întoarcere.

Pe durata translocației prin reticulul endoplasmatic, proteinele suferă o serie de modificări ce diferă de la proteină la proteină, de la țesut la țesut și de la specie la specie : îndepărtarea secvenței-semnal, formarea de legături bisulfidice, adăugarea de carbohidrați. Aceste modificări sunt realizate de niște molecule specializate, care se găsesc în membrana reticulului endoplasmatic și în lumenul acestuia, ce au diferite denumiri și funcții („chaperone” – implicată în modificări conformaționale, „dolichols” – implicată în procesul glicozilării, „calnexinei” – ce controlează maniera de asamblare a hormonilor proteici, dispunerea moleculelor de glucoză de la capătul N terminal al lanțului peptidic având și rol de semnal etc.).

De aici, hormonii vor fi transportați de vezicule în aparatul Golgi (rețeaua cis, rețeaua medială și rețeaua trans). Rețeaua trans Golgi este ultimul compartiment din interiorul aparatului Golgi, care este străbătut de veziculele ce conțin hormonii. Veziculele vor fi concentrate în aparatul Golgi în granule care în cisterna Golgi, prin agregare, vor deveni granule secretorii mature. Granulele secretorii mature, în timpul secreției active, vor fuziona cu membrana celulară și vor fi eliberate în spațiile perivascularare prin proces de exocitoză sau vor fuziona cu lizozomii și vor fi degradate în perioada în care activitatea secretorie este frânată.

Capacitatea de depozitare a hormonilor sintetizați este limitată și este cauzată de incapacitatea de incorporare într-unul din cele trei mari compartimente de depozitare ale organismului (lipidic, glucidic sau proteic). O alternativă viabilă a acestei deficiențe o constituie incorporarea precursorilor. Spre exemplu, glanda tiroidă conține rezerve pentru două săptămâni sub formă de precursori ai hormonilor tiroidieni (tiroglobulina), iar precursorii vitaminei D sunt înmagazinați în cantități importante în lipidele hepatice.

Odată eliberați, transportul hormonilor se realizează prin sânge, limfă și lichide extracelulare, plasma fiind un diluant pasiv pentru majoritatea hormonilor peptidici și a hormonilor aminați, ceea ce explică timpul scurt de înjumătățire (3-7 minute) pentru majoritatea peptidelor neglicozilate. Insolubilitatea în apă a hormonilor le asigură o durată mai mare de viață. Pentru a putea circula în plasmă, hormonii insolubili au nevoie de proteine de

transport. Complexul hormon-proteină de transport reprezintă și o formă de depozitare a hormonilor, întrucât, atât timp cât hormonul este legat de proteina de transport, el este inactiv. Putem concluziona că efectele hormonale depind de mai mulți factori (ritm de sinteză, rată de eliberare, concentrație plasmatică), dar și de nivelele de proteine.

Principii de acțiune a hormonilor

Hormonii își exercită efectele la nivelul celulelor-țintă prin intermediul receptorilor specifici. Pentru hormonii hidrosolubili (peptide hipofizare, insulină, catecolamine), receptorii sunt situați la suprafața celulei și se numesc *receptori membranari*. Pentru hormonii liposolubili (hormoni tiroidieni, steroizi), receptorii sunt situați fie la nivel citoplasmatic, fie în nucleu și se numesc *receptori intracelulari* (vezi figura 3).

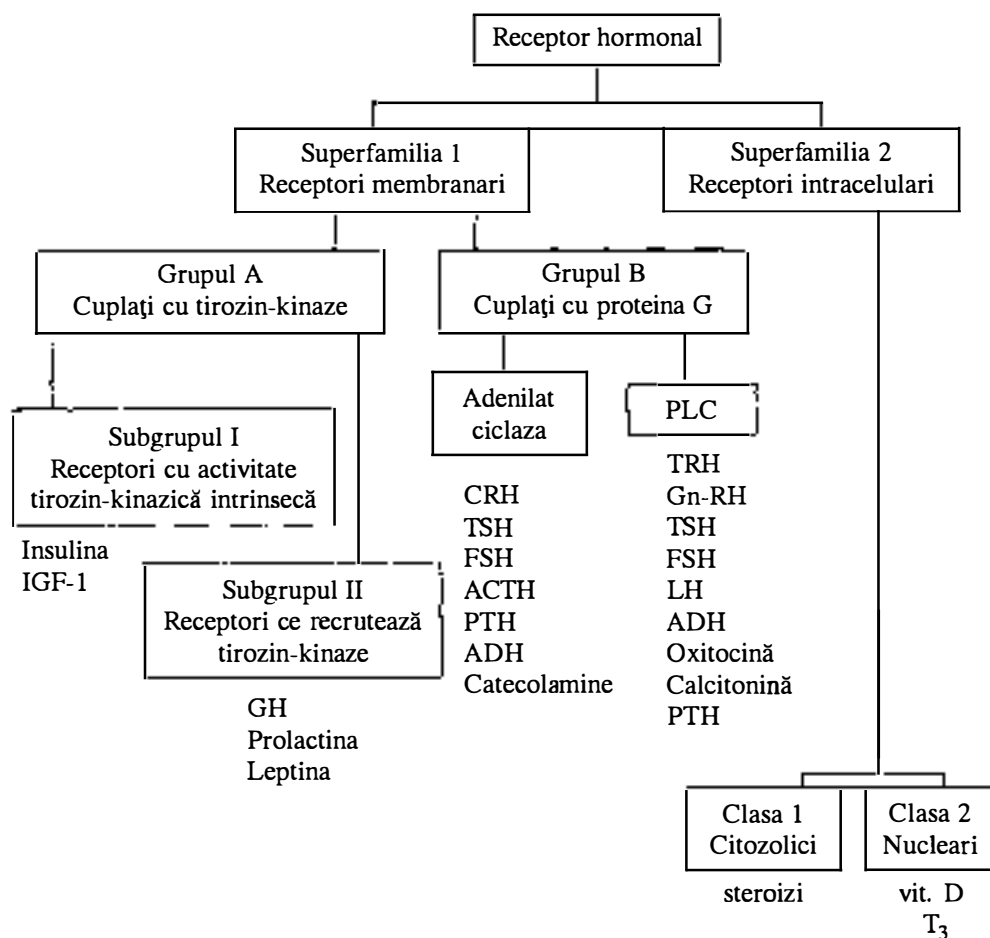


Figura 3. Clasificarea receptorilor hormonalilor (după Westwood, 2005)

Cele două caracteristici de bază ale receptorilor sunt *specificitatea* și *afinitatea* crescute pentru un anumit ligand. Concentrația receptorilor poate varia, astfel că o celulă poate deveni mai mult sau mai puțin sensibilă la un anumit hormon. Sensibilitatea se poate amplifica prin creșterea sintezei receptorilor și scăderea degradării acestora. Celulele pot deveni rezistente („desensibilizate”) pentru un hormon prin scăderea numărului de receptori sau internalizarea acestora prin endocitoză.

Receptorii membranari

Receptorii membranari se împart în două categorii :

- receptori cuplați cu tirozin-kinaza ;
- receptori cuplați cu proteina G și activarea de serin-kinaze sau treonin-kinaze.

Indiferent de categorie, există o unitate structurală a receptorilor de la suprafața celulară, aceștia fiind alcătuiți din trei segmente :

- *domeniul extracelular* N-terminal, cu rol în recunoașterea și legarea hormonilor ;
- *regiunea transmembranară* („ancoră lipidică”), extrem de variabilă ca structură ;
- *domeniul intracelular* C-terminal („regiunea efectoare”), cu rol în inițierea cascadei de semnale intracelulare, ce implică adesea fosforilarea proteinelor și răspunsul celular (vezi figura 4).

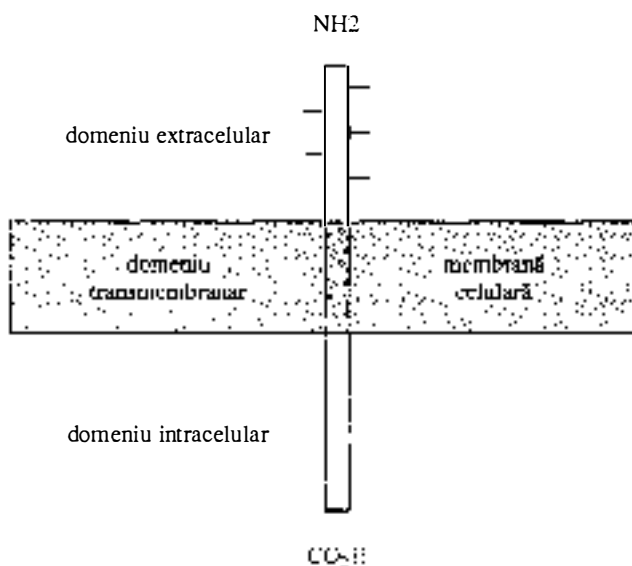


Figura 4. Reprezentarea schematică a structurii receptorului membranar (după Westwood, 2005)

Fosforilarea proteinelor

Proteine precum serina, treonina, tirozina prezintă o grupare OH (hidroxil) ce poate fi înlocuită cu o grupare fosfat de la ATP, prin intermediul unor enzime numite protein-kinaze. Din această reacție rezultă energie ce determină modificări conformaționale în structura proteinelor fosforilate.

Fosforilarea este un proces reversibil, proteinele putând fi defosforilate prin intermediul unor enzime numite fosfataze.

Receptori cuplați cu tirozin-kinaza

I. Receptori cu activitate tirozin-kinazică intrinsecă

Din această categorie fac parte receptorii pentru insulină, IGF-1 (*insulin growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*), FGF (*fibroblast growth factor*), denumiți generic receptori pentru factorii de creștere.

Cuplarea hormon-receptor determină activarea tirozin-kinazei localizate la nivelul domeniului intracitoplasmatic al receptorului. Receptorul insulenic este cel mai studiat din această categorie. Acesta are o structură heterotetramerică cu două subunități α extracelulare și două subunități β ce reprezintă domeniul transmembranar și intracelular, unite prin punți bisulfidice. Legarea insulinei de subunitatea α determină autofosforilarea reziduurilor de tirozină de la nivelul subunității β și activarea unei cascade enzimatice (peste 50 de enzime) ce are ca rezultat răspunsul celular (sinteza de proteine, transportul celular etc.).

II. Receptori asociați cu tirozin-kinaza citoplasmatică

Din această categorie fac parte receptorii pentru GH, PRL, leptină, interleukine (superfamilia receptorilor pentru citokine). Există o similaritate structurală cu receptorii din prima categorie, dar tirozin-kinaza nu este parte integrantă a receptorului. Cuplarea hormon-receptor determină modificări conformaționale la nivelul receptorului ce vor permite recrutarea tirozin-kinazei citoplasmatică, activarea acesteia și fosforilarea proteică secundară.

O particularitate a receptorului pentru GH este faptul că acesta formează un complex dimeric cu două molecule de receptor. De asemenea, domeniul extracelular al acestui receptor poate fi clivat de enzime numite metaloproteaze, formând GHBP (*growth hormone binding protein*), cu afinitate crescută pentru GH. Nivelul seric de GHBP aproximează expresia receptorului pentru GH (de exemplu, 70-80% dintre pacienții cu nanism Laron au nivele nedetectabile de GHBP).

Receptori cuplați cu proteina G

Această categorie de receptori are o varietate foarte mare de liganzi, astfel că, pe lângă traducerea semnalelor hormonale, mediază și răspunsul celular pentru neurotransmițători, prostaglandine, leucotriene, ioni și stimuli senzoriali precum mirosul, gustul și lumina.

Cuplarea hormon-receptor determină recrutarea de proteine G (guanină) intracelulare, activarea enzimatică și generarea de mesageri secundari (cAMP, inozitol trifosfat-IP₃) ce vor activa, la rândul lor, protein-kinaze distincte intracitoplasmatic.

Deși structura este comună cu a celorlalți receptori membranari, caracteristică este regiunea transmembranară complexă elicoidală cu șapte brațe, formând bucle intra- și extracelulare (vezi figura 5).

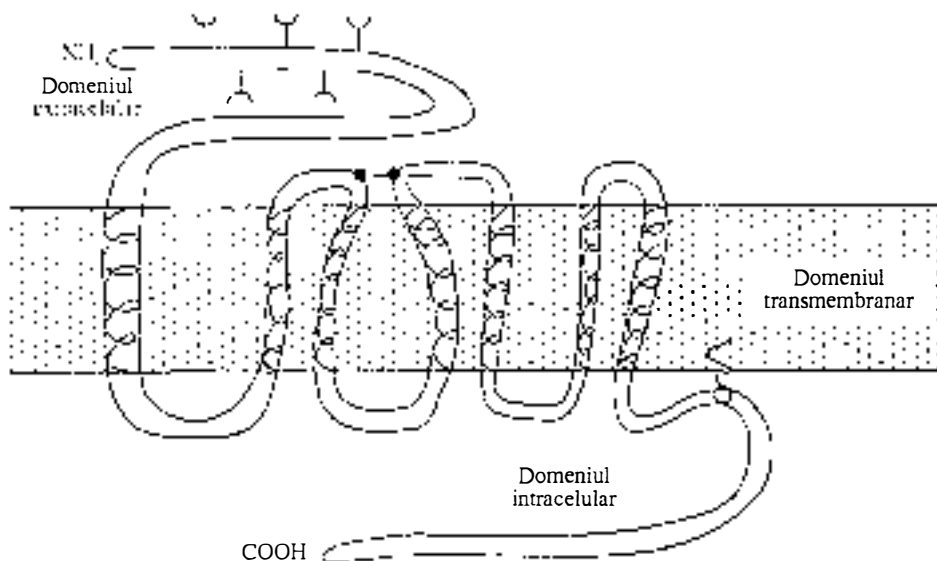
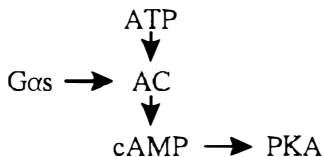


Figura 5. Reprezentarea schematică a structurii receptorilor cuplați cu proteina G (după Westwood, 2005)

Proteina G are o structură heterotrimerică cu trei subunități: α , β și γ . Activarea proteinei G induce modificări conformaționale la nivelul subunității α , cu înlocuirea GDP (guanozin difosfat) cu GTP (guanozin trifosfat) și desprinderea subunității α de receptor și de dimerul $\beta\gamma$. Subunitățile α pot fi împărțite în $G_{\alpha s/i}$ ce activează, respectiv inhibă adenilat ciclaza (AC) și $G_{\alpha q}$ ce activează fosfolipaza C (PLC). Subunitatea $\beta\gamma$ activează la rândul ei canale ionice sau protein-kinaze. Astfel se explică marea diversitate de semnale intracelulare ca rezultat al activării proteinei G.

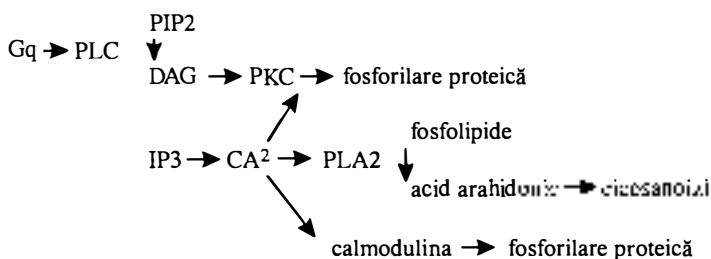
Mesageri secunzi

Activarea AC de către $G_{\alpha s}$ catalizează conversia ATP în cAMP, cu activarea în continuare a protein-kinazei A (PKA) și fosforilarea de serine și treonine.



Activarea PLC de către $G_{\alpha q}$ determină hidroliza fosfatidil inozitol difosfatului (PIP_2) în diacil glicerol (DAG) și inozitol trifosfat (IP_3). DAG recrutează o altă protein-kinază,

numită protein-kinaza C (PKC), care în prezența calciului fosforilează o mare varietate de proteine și peptide. IP_3 difuzează în citoplasmă și se leagă de receptori la nivelul reticulului endoplasmic, determinând mobilizarea calciului și creșterea rapidă a concentrației calciului intracitoplasmatic. Alături de PKC, această creștere a calciului intracelular activează protein-kinaza calmodulina și fosfolipaza A_2 (PLA_2). PLA_2 catalizează sinteza de acid arahidonic din fosfolipide, cu generarea de activatori tisulari locali numiți generic eicosanoizi (prostaglandine, leucotriene, tromboxani).



Receptorii intracelulari

Sunt receptori pentru hormonii liposolubili (glucocorticoizi, mineralocorticoizi, sexoizi, hormoni tiroidieni, acid retinoic și vitamina D). Acești receptori acționează ca factori reglatori ai transcripției genice. Din punct de vedere structural, receptorul este alcătuit din trei regiuni majore :

- domeniul de legare pentru hormon (C-terminal) ;
- domeniul de legare pentru ADN ;
- domeniul N-terminal cu rol de factor activator al transcripției.

Există două clase majore de receptori intracelulari :

- *citoplasmatici* (pentru hormonii adrenali și gonadali) ;
- *nucleari* (pentru hormonii tiroidieni, vitamina D și acid retinoic).

Receptorul este asociat cu molecule inhibitorii (proteinele de șoc termic) ce ascund situsul de legare pentru ADN. Cuplarea hormon-receptor determină disocierea moleculelor inhibitorii și expunerea domeniului de legare pentru ADN. Urmează translocația complexului hormon-receptor în nucleu, unde se produc modificări conformaționale ce permit legarea la ADN, transcripția genică și sinteza ARNm. Translația se realizează în ribozomii de la nivelul reticulului endoplasmatic, consecința fiind sinteza proteică.

Mecanisme de reglare

Reglarea sistemului endocrin se realizează la nivel de producere și la nivel de receptor tisular.

Reglarea la nivel de producere are loc prin *feedback* (retrocontrol), *bioritm* și *influență neurogenă*.

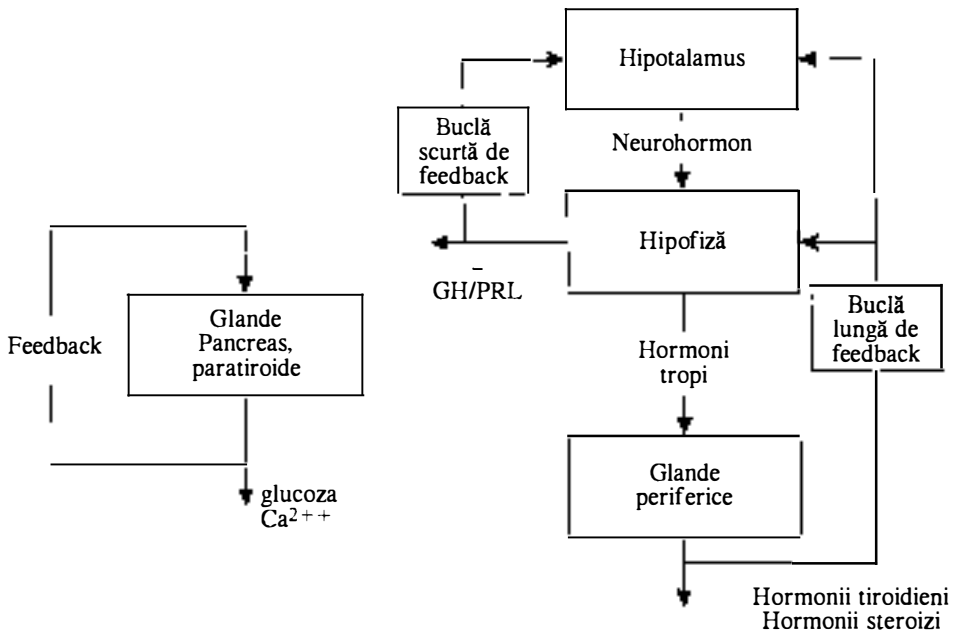


Figura 6. *Mecanismul de reglare prin feedback* (după Nussey, Whitehead, 2001)

Feedbackul poate fi pozitiv (creșterea de către estradiol a nivelului de FSH, dar mai ales de LH) sau negativ (creșterea cortizolului inhibă ACTH) (vezi figura 6).

Bioritmurile hormonale sunt înnăscute, dar suferă o sincronizare sub influența factorilor de mediu.

Bioritmurile sunt ultradiene (periodicitate de minute-ore : secreția gonadotrofinelor), circadiene (periodicitate pe 24 de ore : secreția cortizolică), trigintane (repetabile la aprox. 30 de zile : ovulația), circumanuale.

Reglarea neurogenă este asigurată de „traductori neuroendocrini” (hipotalamus, medulo-suprarenala, pineala, pancreas). Se asigură o reglare în cascadă, centrii superiori de control folosind cantități mult mai mici de hormoni decât cel ce reprezintă răspunsul periferic al glandelor-țintă. Reglarea la nivel tisular se face prin modificarea sensibilității în sens negativ (reductiv) sau pozitiv (amplificat). Se vorbește de *down regulation* și, respectiv, de *up regulation*. Există și mecanisme de reglare intrareceptor : proteina G din unii receptori membranari are o formă Gs stimulatorie și una Gi inhibitoare.

Reglarea postreceptor este în relație cu activitatea proteinkinazelor și fosforilarea proteică.

Alte mecanisme includ legarea de proteine transportoare și în acest fel variația fracțiilor libere ale hormonilor, precum și degradarea acestora și, prin aceasta, modificarea concentrației în sânge.

Stările patologice reprezintă de fapt o stare de hipofuncție sau hiperfuncție, de deficit sau exces hormonal, cauzate de un dezechilibru al sistemului la nivelul uneia sau mai multor verigi ale acestuia.

Degradare și turnover

Degradarea hormonilor se poate realiza la nivelul țesuturilor-țintă sau în afara acestora (ficat, rinichi). Hormonii peptidici sunt degradați de proteaze, de obicei la nivelul țesuturilor-țintă, iar cei steroizi și tiroidieni sunt degradați prin deiodare, dezaminare și deconjugare (hormonii tiroidieni) și prin hidroxilare și transformare în glucuronați și sulfoderivați (hormonii steroizi), conjugății biliari de la nivelul tractului digestiv putând fi hidroxilați și reabsorbiți în circulație.

FUNCȚIA ENDOCRINĂ A HIPOTALAMUSULUI

Voichița Mogoș

Scurt istoric

Controlul hipotalamic al funcției hipofizare a fost anticipat în 1930 de către Croonin. Școala românească de endocrinologie a contribuit esențial la studiul relațiilor hipotalamo-hipofizare prin descoperirea de către Gr.T. Popa și Una Fielding a sistemului port hipotalamo-hipofizar și prin studiile clinice ale patologiei implicând hipotalamusul efectuate de către C.I. Parhon și „Școala de la Socola”.

În 1969, Burgus izolează TRH – *thyrotropin releasing hormone* (factor).

Safran și Schally au denumit neurosecrețiile prin care hipotalamusul controlează hipofiza „releasing factors” și ulterior „releasing hormoni” (hormoni de eliberare). Apoi, în 1973, Brazeau izolează, caracterizează și sintetizează somatostatina.

În 1981, Vale a caracterizat CRH, iar 1982, Guillemin a izolat GH-RH dintr-o tumoră pancreatică a unui subiect cu acromegalie.

Ulterior, au fost izolați și alți *releasing* și *inhibiting hormoni*, au fost sintetizați agoniști și antagoniști ai acestora și s-a realizat o largă aplicabilitate practică a lor.

Hipotalamusul este o structură înalt specializată, coordonată de diferite structuri din sistemul nervos central care asigură integrarea în mediu, homeostazia organismului, controlând axele endocrine prin secreția *releasing hormonilor*, comportamentul alimentar, sexual, ingestia și excreția hidrică, bioritmurile (ritmul somn-veghe), reacția la stres, reglarea anumitor stări emoționale primare (frică, furie), reglarea circulației și respirației, a temperaturii bazale, relația cu sistemele responsabile de inflamație. Din aceste motive, hipotalamusul trebuie considerat placa turnantă între sistemul nervos și cel endocrin. Hipotalamusul are origine ectodermică.

Neuronii hipotalamici se grupează în nucleii situați în jurul zonei inferioare a ventriculului III. Relația dintre hipotalamus și hipofiză este realizată prin tija hipofizară care este formată dintr-o componentă nervoasă și una vasculară. Componenta nervoasă aparține neuronilor din nucleul supraoptic și paraventricular care produc vasopresina (ADH – hormonul antidiuretic) și ocitocina, și pe aceasta respectivii hormoni sunt vehiculați și depuși la nivelul hipofizei posterioare. Componenta vasculară este reprezentată de către sistemul port hipotalamo-hipofizar care ia naștere la nivelul eminenței mediane din artera hipofizară anterioară printr-o rețea de capilare care se grupează în vase ce se deplasează pe fața anterioară a tije și se ramifică într-o a doua rețea de capilare la nivelul hipofizei anterioare. Capilarele sistemului port prezintă fenestrații ce permit colectarea neurohormonilor hipotalamici care sunt apoi vehiculați către hipofiza anterioară. Tanicitele sunt celule care fac legătura între LCR și sistemul port hipotalamo-hipofizar, controlând ritmul de eliberare a *releasing hormonilor*.

Sub aspect secretor, neuronii hipotalamici sunt de două tipuri : peptidergici – care produc *releasing* hormonii cu structură peptidică – și neuronii monoaminergici – care produc diferiți neuromediatorii : adrenalină, acetilcolină, dopamină, GABA etc. și care au funcții multiple : integrează informațiile suprahipotalamice, controlează secreția neuronilor peptidergici, controlează și secreția anumitor hormoni hipofizari (dopamina funcționează ca inhibitor al prolactinei).

Hipotalamusul se integrează în „axele endocrine”. Fiecare ax endocrin dispune la nivelul hipotalamusului de un *releasing* și de un *release-inhibiting hormon* (hormon de eliberare și de inhibiție a eliberării) pentru fiecare hormon trop hipofizar care controlează o glandă periferică. În cadrul axului, hormonii glandelor periferice controlează la rândul lor printr-un fenomen de feedback secreția și eliberarea *releasing* hormonilor.

Faptul că la nivelul hipotalamusului și al multor altor structuri din sistemul nervos central s-au identificat receptori pentru *releasing* hormoni, precum și o serie de date experimentale și clinice indică faptul că *releasing* hormonii exercită acțiuni multiple asupra sistemului nervos central în particular, în sensul controlului anumitor comportamente.

Releasing hormoni: structură, funcții, reglare, aplicații terapeutice

TRH – thyrotropin releasing hormone este un tripeptid amino-terminal derivat dintr-un prohormon cu structură mai complexă, sub acțiunea unei proconvertaze, care stimulează sinteza și eliberarea hormonului tiotrop hipofizar și a prolactinei. Pro-TRH a fost detectat în aria hipotalamică laterală, bulbii olfactivi, eminența mediană și celulele β pancreatice. Acțiunea sa se exercită prin mecanismul scindării inozitol trifosfatului, fosforilării unei proteine cu creșterea calciului intracelular.

Acțiunile TRH : stimularea secreției și eliberării TSH, stimularea secreției de GH la acromegali, în uremie, în anorexia nervoasă și a celei de ACTH la unii subiecți cu boala Cushing. TRH crește temperatura bazală, este implicat în controlul apetitului, a modulării neuronilor care mențin tonusul muscular și este un agent analeptic. TRH are un ritm nictemeral cu un maxim de secreție între orele 21 și 5 și minim între 16 și 19 și se eliberează în pulsuri la 90-120 de minute.

TRH este inhibat prin feedback negativ de T_3 rezultat din T_4 sub acțiunea deiodinazei II. Nivelele reduse ale hormonilor tiroidieni produc reglarea înaltă a sintezei de pro-TRH și a proconvertazelor care-l transformă în TRH. TRH este stimulat de expunerea la frig și inhibat de dopamină, somatostatina, privarea de alimente (prin *Agouti-related peptide* și receptorii de melanocortină de tip 4), $TNF\ \alpha$ și interleukina 1β , ultimii doi inhibitori explicând deprimarea axului tiroidian în *sick euthyroid syndrome*. Inhibiția TRH de către excesul de hormoni tiroidieni la gravidele tirotice poate determina hipotiroidie fetală.

Aplicații practice ale TRH : testarea rezervei hipofizare de TSH, stimularea GH după intervențiile pentru adenoame GH secretante, testarea secreției de GH în acromegalie, test de mare fidelitate mai ales în formele medii și preclinice ale bolii. Testarea prin combinația TRH/CRH permite aprecierea șanselor de ameliorare a depresiei majore.

Aplicații de perspectivă : maturizarea surfactantului în iminența de naștere prematură, ameliorarea revenirii după traumatisme spinale. Analogul sintetic al TRH – tartirelin – este utilizabil în degenerescența cerebrospinală.

CRH – corticotropin-releasing hormone este un peptid cu 41 de aminoacizi derivat dintr-un prohormon cu 196 de aminoacizi sub acțiunea proconvertazei 1 și 2. CRH eliberează proopiomelanocortina hipofizară (POMC din care derivă prin acțiunea proconvertazelor ACTH, α MSH, β endorfina și enkefalinele). Axul hipotalamus-hipofiză-suprarenală are un rol esențial în răspunsul la stres, supraviețuire și adaptare. Efectul CRH se exercită prin receptorii CRH 1 și 2 și la nivel cerebral, unde este implicat în reglarea proceselor afective, a funcției cardiovasculare, a balanței energetice, în modularea comportamentului legat de frică și anxietate, a apetitului și răspunsului inflamator. CRH are acțiuni anorexigenă și efecte neuroprotectoare. Are rol în preimplantarea zigotului, funcționează ca „ceas placentar” în declanșarea travaliului și probabil în reglarea contractilității uterine. Creșterea cronică a CRH determină: tulburări de somn, anomalii cardiovasculare, anxietate cronică, depresie atipică, stare de durere și oboseală cronică, adicție, degenerare neuronală, dezordini autoimune, sindrom metabolic. CRH este controlat prin feedback negativ de cortizol, care inhibă expresia genelor ce determină sinteza de CRH și AVP. Stresul de orice natură crește CRH. Secreția de CRH are un ritm circadian cu un maxim matinal (7-8) și un minim vespéral (23-24). Prin acțiune la nivelul hipocampusului, mineralo-corticoizii sunt esențiali pentru menținerea acestui ritm. CRH este inhibat de GABA și stimulat de GH secretagoge și grelină.

Aplicații practice ale CRH: testarea rezervei hipofizare de ACTH la subiecții cu hipercortizolism ACTH-dependent cu dozarea ACTH în sângele recoltat din sinusul pietros inferior. Se testează efectele anorexigene ale CRH și utilizarea acestuia în tratamentul depresiei și anxietății.

GH-RH – growth hormone releasing hormone apare în hipotalamus sub două forme, cu 40 sau 44 de aminoacizi cu acțiune de eliberare a GH. Efectul este amplificat de estrogeni și privarea de alimente. GH-RH stimulează aportul alimentar. Alături de GH-RH, GH este stimulat de peptide secretogoge: hexarelină, peptide ciclice sau pentapeptide care sunt active și pe cale orală sau nazală. GH-RH este inhibat de GH, IGF-1, glucocorticoizi și somatostatina și stimulat de clonidină. GH-RH este exprimat în diferite tumori, unde acționează ca factor de creștere, iar receptorii săi sunt identificați de asemenea în diferite tumori: osteosarcom, glioblastom, tumori de sân, de ovar, colorectale sau pancreatice. Se estimează că agonistii și antagoniștii GH-RH vor putea fi utilizați în reducerea nivelului de IGF-1 și IGF-2 și în inhibiția creșterii tumorale.

Gn-RH – gonadotropin-releasing hormone este un peptid cu zece aminoacizi produs de neuroni originari din placoda olfactivă, care migrează la nivelul hipotalamusului sub acțiunea unei proteine de adeziune codificate de gena Kal1. La femei există doi centri secretori de Gn-RH, unul în hipotalamusul anterior, cu secreție ciclică și celălalt în hipotalamusul mediobazal, cu secreție permanentă. La bărbat, centrul ciclic este anihilat în viața intrauterină, între lunile IV și VI, de către testosteron, centrul tonic fiind singurul funcțional. Axul hipotalamus-hipofiză-gonadă funcționează în timpul vieții intrauterine și în primul an de viață, este ulterior suprasat printr-un mecanism insuficient elucidat, implicând probabil GABA și opioizii endogeni și este progresiv reactivat la pubertate. Gn-RH acționează asupra celulelor gonadotrope prin intermediul unui receptor cu șapte domenii transmembranare cuplat cu proteina Gs, stimulând producția și eliberarea de FSH și LH. Neuronii secretori de Gn-RH sunt controlați de stimuli olfactivi, dar la om

natura exactă a acestui control nu este bine cunoscută. Gn-RH se secretă pulsatil, cu descărcări la 90-120 de minute. Stimularea pulsatilă determină răspunsul celulelor gonadotrope. Stimularea la concentrații mari permanente cu Gn-RH a celulelor gonadotrope determină inhibiția răspunsului din partea acestora. La bărbat, secreția de Gn-RH este inhibată de testosteron. La femeie, controlul secreției de Gn-RH și răspunsul celulelor gonadotrope depind de concentrația de estrogeni circulanți. Nivele progresiv crescând de estradiol produse de granuloasa ovariană în faza foliculară a ciclului ovarian determină acumularea de LH în celulele gonadotrope ale centrului ciclic și în momentul în care se atinge un prag critic se declanșează eliberarea mediociclică de LH care determină ovulația (feedback pozitiv). Nivelele permanent crescute ale estradiolului asociate sau nu cu nivele crescute de progesteron din faza luteală a ciclului ovarian induc inhibiția secreției de Gn-RH. Generatorul pulsatil este de asemenea controlat de: adrenalină, dopamină, GABA, opioizi, IGF-1, FGF₂, insulină.

Aplicații clinice ale Gn-RH: Gn-RH este utilizat la testarea rezervei hipofizare de LH și FSH. Administrarea pulsatilă de Gn-RH este utilizată pentru inducerea dezvoltării testiculare și a spermatogenezei, pentru inducerea ovulației la subiecții cu deficit de Gn-RH (sindromul Kallmann) sau pentru stimularea coborârii testiculului în cazurile de testicul necoborât congenital.

Agoniștii de Gn-RH (triptorelin, goserelin) cu acțiune prelungită au o largă utilizare practică, deoarece determină, după o scurtă perioadă de stimulare, inhibiția de durată a secreției de gonadotropi. În acest fel se realizează o „castrare chimică”, o inhibiție completă a secreției de gonadotropi și hormoni gonadici care este utilizată în: tratamentul pubertății precoce centrale, ca adjuvant al chimioterapiei în cancerul de sân și de prostată, pentru tratamentul parafiliilor. S-a realizat un implant de Gn-RH cu eliberarea prelungită (histrelin) pentru tratamentul pubertății precoce centrale.

Antagoniștii de Gn-RH (cetorelix) au calitatea de a evita stimularea inițială de scurtă durată determinată de agoniști și sunt utilizați pentru evitarea sindromului de hiperstimulare ovariană în inducerea ovulației, în terapia hiperplaziei benigne a prostatei, a leiomiomelor uterine și a endometriozei.

***Release-inhibiting* hormoni – hormoni de inhibiție a eliberării**

Controlul prolactinei. Hipotalamusul exercită un tonus inhibitor asupra secreției de prolactină prin dopamină (receptorii D₂). Agoniștii acestor receptori (bromocriptina, cabergolina) au același efect și sunt utilizați în terapia adenoamelor prolactinice. Neuronii tubero-infundibulari responsabili de secreția de prolactină sunt stimulați de reflexul de sugere sau manipulare a mameloanelor, de estrogeni, lumină, acetilcolină, glutamat, serotonină. Principalul factor eliberator al prolactinei cunoscut este TRH.

Somatostatina (GH release-inhibiting hormone) este un polipeptid cu 14 aminoacizi care își exercită multiplele acțiuni prin receptorii SSTR1-5, cuplați cu proteina Gs. Somatostatina are următoarele acțiuni: inhibiția eliberării de GH și GH-RH, de ACTH, TSH, prolactină; inhibiția eliberării hormonilor tractului digestiv: gastrina, motilina, secretina, VIP, polipeptidul gastrointestinal, enteroglucagon, a hormonilor pancreatici: insulina, glucagon, somatostatină; inhibă secreția gastrică acidă, secreția jejunală, secreția pancreatică

de bicarbonați și enzime, fluxul biliar și fluxul sangvin gastrointestinal. Receptori de somatostatina au fost identificați și la nivelul unor tumori și celule din granulomatoze.

Utilizarea practică a somatostatinei. Analogul somatostatinei – octreotidul marcat cu diferiți trăsori ¹¹¹In Octreoscan radioactiv – este utilizat pentru identificarea scintigrafică a unor tumori neuroendocrine și nonendocrine: carcinom bronșic, granulomatoze, în studiul țesutului retroorbital în boala Graves. Octreoscanul poate fi util și ca terapie a tumorilor neuroendocrine metastatice. Octreotidul cu acțiune prelungită (Sandostatin) reduce secreția, inhibă creșterea și reduce volumul tumorilor hipofizare secretante de GH și TSH și este utilizat în tratamentul acestor tumori, dar și în terapia tumorilor neuroendocrine metastatice: insulinom, glucagonom, vipom, tumori carcinoide. Datorită efectelor anterior menționate asupra tractului digestiv, octreotidul este utilizat în tratamentul fistulelor pancreatice, al diareii rebele, al sângerărilor prin varice esofagiene.

De reținut :

Hipotalamusul este placa turnantă între sistemul nervos și cel endocrin, asigurând, prin funcțiile sale multiple, homeostazia organismului.

Hipotalamusul conține neuroni peptidergici care produc neurohormoni de tip eliberator (*releasing*) sau inhibitor (*inhibiting*) care controlează secreția și eliberarea tropilor hipofizari și reglează balanța energetică.

Hipotalamusul prezintă sisteme de neuroni monoaminergici care controlează funcția neuronilor peptidergici și diferite comportamente.

Hipotalamusul este principalul punct de impact prin care se exercită fenomenul de feedback, prin care se menține homeostazia axelor endocrine.

Hormonii hipotalamici, agonistii și antagoniștii acestora au o largă aplicabilitate practică.

HORMONII ANTEHIPOFIZARI

Eusebie Zbranca

Adenohipofiza este locul de secreție al unor hormoni polipeptidici și glicoproteici care controlează funcția glandelor periferice (hormoni glandulotropi) sau acționează direct pe diverse aparate, sisteme și metabolisme.

Recent a fost infirmată concepția conform căreia fiecare celulă hipofizară secretă un hormon. În hipofiză există celule secretante și nesecretante, iar experimental, pe culturi de celule, s-a arătat că este posibilă schimbarea tipului secretor al unei celule. Prin imunohistochimie au fost identificate tumori hipofizare ale căror celule secretă hormoni care nu sunt înrudiți nici structural și nici funcțional (de exemplu : tumori secretante de somatotrop + PRL/colecistokinina, de gastrină + ACTH, de renină + gonadotropi + prolactină), infirmând teoria „o celulă – un hormon”.

Partea distală a hipofizei conține cinci tipuri de celule care, imunohistochimic, sunt clasificate în cromofobe și cromofile, cele cromofile fiind acidofile (cu secreție de GH și PRL) sau bazofile (cu secreție de ACTH, TSH și gonadotropi). Prin microscopie electronică, celulele hipofizare sunt împărțite în celule cu granule secretorii ce sintetizează hormoni peptidici sau glicoproteici sau celule agranulate. Asocierea „celule cromofobe = celule nesecretante” nu este corectă, majoritatea celulelor cromofobe având granule secretorii cu excepția celulelor foliculostelate și a oncocitelor care nu au nici o funcție secretorie.

Există în prezent un număr mare de celule hipofizare a căror secreție nu a fost identificată, acestea considerându-se a fi implicate în secreția unor compuși ca factorul de producere a exoftalmiei, factorul de creștere ovarian sau a unui factor de creștere diferit de GH.

Hormonii hipofizari se clasifică în trei grupe :

- somatomonotrofine, hormonul de creștere și prolactina ;
- derivați ai proopiomelanolipocortinei : ACTH, α MSH, endorfine, enkefaline ;
- glicoproteine : TSH, gonadotrofine : FSH, LH.

În hipofiză mai există o serie de hormoni cu rol sangvin neprecizat numiți autacoizi, care intervin în reglarea locală. Acestea sunt endorfinele (peptide opioide înrudite cu ACTH și MSH), colecistokinina și gastrina, care sunt secretate de aceleași celule ce secretă ACTH/MSH și galina.

GH (hormonul de creștere)

Structură : este o polipeptidă cu 191 de aminoacizi produsă de celulele hipofizare somatotrope dintr-un precursor mai larg – pro-GH. Are o semiviață de 20-50 de minute și o concentrație plasmatică la adult de 2 ng/ml.

Acțiuni : GH circulă legat de GH *binding* proteină, care reprezintă domeniul extracelular al receptorului hepatic de GH. Exerciță acțiuni proprii și acțiuni care se efectuează prin intermediul somatomedinei C, obișnuit denumită IGF-1 (*Insulin-like growth factor I*).

Aceasta din urmă este produsă în ficat și, eventual, la nivelul osului în creștere, sub acțiunea GH, și mediază o parte dintre acțiunile acestuia. IGF-1 circulă legat de proteine de legătură denumite IGF-binding proteine (cea mai importantă este IGFBP₃), care, la rândul lor, sunt reglate de GH.

Tabelul 2. Acțiunile GH și IGF-1

Tesuturi-țintă	GH	IGF-1
Cartilajii de creștere	+/-	++
Creșterea viscerală: ficat, splină, tiroidă, rinichi	+	++
Piele: stimularea creșterii părului	+	+
Stimularea secreției glandelor sebacee	+	+
Efecte asupra metabolismului glucidic	Reducerea captării hepatice a glucozei Reducerea sensibilității la insulină Creșterea glicemiei	
Metabolismul lipidic	Lipoliză	Scăderea lipolizei
Metabolismul lipidic	Creșterea captării aminoacizilor și a sintezei de proteine	Creșterea captării aminoacizilor și a sintezei de proteine

Reglarea sintezei și eliberării de GH

Factori stimulatori:

- fiziologici: GH-RH, somn, exercițiu fizic, hipoglicemie, hiperaminoacidemia, ghrelina (produsă în stomac), estrogeni;
- farmacologici: Gh secretogoge- hexarelina, antagoniști alfa adrenergici, antagoniști beta adrenergici, GABA;
- patologici: starvarea, anorexia nervoasă, insuficiența renală cronică, producția ectopică de GH-RH. În acromegalie, TRH și Gn-RH stimulează secreția de GH;
- factori stimulatori utilizați pentru testarea rezervei hipofizare de GH: GH-RH, hipoglicemia insulinică, hipoglicemia post glucagon, clonidina.

Factori inhibitori:

- fiziologici: hiperglicemia, excesul de acizi grași liberi, GH, somatostatina, glucocorticoizii, agoniștii alfa și beta adrenergici, antagoniștii dopaminei;
- patologici: obezitatea, hipotiroidia, hipertiroidia.

Utilizarea în practica clinică a GH: stimularea creșterii la subiecții cu deficit de GH (nanism hipofizar), în sindromul Turner, în sindromul Prader-Willi și Silver Russel.

PRL (Prolactina)

Structură: polipeptidă cu 198 de aminoacizi care are o concentrație plasmatică normală de 9-25 ng/ml. Secreția sa este pulsatilă, ritmată de somn.

Efecte fiziologice :

- crește progresiv în cursul sarcinii, pregătind sânul pentru lactație împreună cu estradiolul, progesteronul, cortizolul. În timpul sarcinii, stimulează secreția lactată ;
- independent de cauză, prolactina inhibă secreția de gonadotropi ;
- este implicată în imunomodulare.

Factori stimulatori :

- fiziologici : suptul, sarcina, stimularea mamelonului ;
- farmacologici : TRH, VIP, antagoniștii dopaminei : fenotiazinele, domperidona, haloperidolul, estrogenii, contraceptivele orale ;
- patologici : tumori secretante de prolactină, deaferentarea hipotalamo-hipofizară, leziuni ale peretelui toracic, hipotiroidia, insuficiența renală cronică, afectarea hepatică severă.

Factori inhibitori : dopamina și agoniștii acesteia ; bromocriptina, cabergolina, pergolidul.

POMC (Proopiomelanolipocortina) și peptidele derivate din aceasta

Proopiomelanolipocortina este o polipeptidă de mari dimensiuni secretată de celulele corticotrope hipofizare sub controlul CRH și este scindată de proconvertaze în peptide cu funcții fiziologice diferite : ACTH (1-39), α MSH – identic cu ACTH 1-13, CLIP – *corticotropin-like intermediate lobe peptide*, β lipotropina (1-91), β endorfina, met-enkefalina

ACTH (hormonul corticotrop) este o polipeptidă cu 39 de aminoacizi (forma sintetică conține primii 24 de aminoacizi. Are o concentrație plasmatică de 20 pg/ml.

Efecte : stimularea creșterii corticosuprarenalei și a tuturor etapelor biosintezei cortizolului și androgenilor suprarenali.

Factori stimulatori fiziologici : CRH și vasopresină.

ACTH prezintă trei forme de secreție :

- cea clasică, stimulată de CRH și inhibată de glucocorticoizi prin feedback negativ ;
- secreția stimulată de stres (fizic, emoțional, hipoglicemie, depresie, interleukina 1) ;
- secreția noctemerală reglată de ritmul somn-veghe și prezintă un maxim matinal între 7 și 8 dimineața și minim între 23 și 24.

Creșteri patologice de ACTH se realizează în boala Addison, adenomul secretant de ACTH, producția ectopică de CRH, sindromul Nelson, deficitul familial de glucocorticoizi, depresie, etilism cronic.

Utilitate practică : testarea rezervei suprarenale de glucocorticoizi, stimularea secreției de glucocorticoizi în anumite maladii în scop imunodepresiv.

α **MSH** stimulează secreția de melanină în melanocite. Are acțiune inhibitoare asupra comportamentului alimentar prin intermediul receptorilor MC₄, stimulează comportamentul sexual. Analogii sintetici ai α MSH se profilează ca medicație eficientă în terapia obezității și a disfuncțiilor sexuale.

Hormonii glicoproteici sunt formați din două subunități legate non-covalent. Subunitatea alfa nu are specificitate și subunitatea beta conferă această specificitate de acțiune.

TSH (hormonul tireotrop) este secretat de celulele hipofizare tireotrope și are o concentrație de 0,4-4 m UI/ml. Prin legarea subunității beta de receptorul specific al celulelor tiroidiene modulează troficitatea tiroidei și stimulează toate etapele biosintezei și eliberarea hormonilor tiroidieni.

Factori care controlează secreția de TSH: TSH este stimulat fiziologic de TRH și inhibat de somatostatină. Tiroxina deiodată în triiodotironină în hipofiză și hipotalamus inhibă prin feedback negativ secreția de TSH la ambele nivele. Farmacologic, TSH este inhibat de dopamină și stimulat de antagoniștii acestuia. Glucocorticoizii inhibă secreția de TSH.

Importanța clinică a TSH: TSH este inhibat în toate tireotoxicozele primare și stimulat în hipotiroidiile primare și sindroamele de insensibilitate la hormoni tiroidieni, servind drept indicator fidel al funcției tiroidiene și pentru supravegherea evoluției disfuncțiilor tiroidiene sub tratament, în corelație cu nivelul de T_4 și T_3 . Determinarea TSH este necesară pentru *screening*-ul neonatal la mixedemul congenital și pentru urmărirea eficienței terapiei supresive cu hormoni tiroidieni în cancerul tiroidian diferențiat. TSH-ul recombinant rhTSH (Thyrogen) este utilizat pentru stimularea captării iodului radioactiv utilizat pentru terapia și supravegherea diseminării cancerelor tiroidiene diferențiate.

Gonadotropii FSH (hormonul foliculostimulant) și LH (hormonul luteinizant) se secretă de manieră pulsatilă și își exercită acțiunea prin intermediul unor receptori cuplați cu proteina Gs.

FSH (hormonul foliculostimulant)

La bărbat, FSH stimulează secreția de *androgen binding protein* la nivelul celulelor Sertoli și prin aceasta spermatogeneza. Este stimulat fiziologic de Gn-RH produs la nivelul centrului de secreție continuă a Gn-RH din hipotalamusul mediobazal și este inhibat de inhibina B secretată de celulele Sertoli.

La femei, FSH stimulează în celulele tecii granuloase aromatizarea androgenilor produși în teaca internă a foliculului ovarian și crește la debutul ciclului ovarian pentru a iniția dezvoltarea foliculului dominant. FSH are de asemenea o creștere moderată în perioada preovulatorie. Fiziologic, FSH este stimulat de Gn-RH și inhibat de estradiol.

LH (hormonul luteinizant)

La bărbat, LH stimulează secreția de testosteron la nivelul celulelor Leydig și este stimulat fiziologic de Gn-RH. Este inhibat de androgeni.

La femeie, LH stimulează secreția de androgeni în celulele tecii interne a foliculului ovarian și secreția de progesteron a corpului galben. Secreția tonică redusă de LH este stimulată de Gn-RH produs la nivelul centrului tonic din hipotalamusul mediobazal și este acumulat preovulator în celulele hipofizare gonadotrope. În perioada mediociclică, atunci când estrogenii ating o concentrație importantă sub efectul stimulator al Gn-RH produs de centrul ciclic de secreție al Gn-RH din hipotalamusul anterior, care este operațional numai la sexul feminin, hipofiza descarcă rezerva de LH acumulată preovulator, nivelul de LH crește foarte mult (vârf preovulator) și este indusă ovulația. Fiziologic, LH este inhibat de doze mari de estrogeni și estroprogestative.

Importanța practică, clinică a FSH și LH: determinarea FSH și LH este necesară pentru stabilirea caracterului hipofizar sau gonadal al hipogonadismelor. Nivelele crescute peste anumite limite ale gonadotropilor au semnificația deficitului gonadic primar. Determinarea FSH și LH în diferite momente ale ciclului ovarian servesc pentru stabilirea ovulației și a disfuncțiilor acesteia.

FSH poate fi extras pentru scopuri terapeutice din urina femeilor aflate la menopauză (*human menopausal gonadotropin*), iar LH este extras din urina femeilor gravide (*human chorionic gonadotropin*). În prezent, ambii gonadotropi sunt produși prin inginerie genetică (rhFSH și rhLH).

Gonadotrofina corinionică este utilizată la copil ca primă intenție de terapie a testiculului necoborât congenital. În același scop se poate utiliza Gn-RH recombinant și pentru testarea rezervei celulelor Leydig.

FSH și LH de extracție biologică sau recombinante sunt utilizați pentru tratamentul, androgenizarea și inducerea spermatogenezei la bărbat și pentru inducerea ovulației la femeie, mai ales în cadrul tehnicilor de fertilizare „in vitro”.

HIPOFIZA

Corina Găleşanu, Eusebie Zbranca

Date importante

- 1543 – Vesal descrie hipofiza ca „glandula pituitaria cerebri excipiens”.
- 1864 – Verga.
- 1884 – Fritzsche și Klebs descriu aspectele clinice și patologice în acromegalie.
- 1886 – Pierre Marie o denumește „acromegalie”.
- 1892 – Pierre Marie și Gh. Marinescu descriu hipertrofia hipofizară în acromegalie (anatomopatologic).
- 1906 – N. Paulescu – hipofizectomie transtemporală la câine („Metoda Paulescu” – aplicată în chirurgia umană de H. Cushing).
- 1909 – Aschner – hipofizectomia la animalul în creștere determină nanism.
- 1914 – Simmonds – „cașexia hipofizară”.
- 1921 – Evans și Long – tratamentul cu extract hipofizar induce gigantism la șobolani.
- 1926 – Smith – controlul hipofizar al gonadelor.
- 1928 – Ascheim și Zondek – hormonii gonadotropi.
- 1928 – Stricker și Gruete – prolactina.
- 1930 – Gr.T. Popa și Una Fielding descriu sistemul port hipotalamo-hipofizar.
- 1933 – Parhon – sindromul hiperhidropexic.
- 1939 – Sheehan – insuficiența hipofizară post-partum.
- 1945 – Evans și Li izolază GH.
- 1959 – Yalow și Berson – metoda RIA de dozare a hormonilor.
- 1966-1971 – Li – structura și sinteza GH.
- 1969 – Schally – structura TRH.
- 1969 – Guillemin – structura TRH.
- 1970 – Guillemin – structura LH-RH.
- 1971 – Schally – structura LH-RH.
- 1973 – Guillemin – somatostatina.
- 1977 – Premiul Nobel pentru Guillemin, Schally și Yalow.
- 1982 – Guillemin, Rivier *et al.* – GH-RH.

Anatomie

Glanda hipofiză este situată median, la baza creierului, într-o lojă osoasă numită șaua turcească (*sella turcica*). Este legată de hipotalamus prin tija pituitară. Superior, șaua turcească este închisă de diafragma selar, o anexă a durei mater.

Este o glandă mică, cu diametrele de 0,6/0,8/1,5 cm, cu aspect de bob de năut și o greutate de 0,5-0,8 g. La femeia gravidă, greutatea ei se dublează.

Hipofiza este alcătuită din două porțiuni distincte embriologice, structural și funcțional. Lobul anterior sau adenohipofiza are origine ectodermică; ea provine dintr-o evaginare a pungii Rathke și constituie 75% din glandă. Lobul posterior sau neurohipofiza are origine diencefalică. Între cei doi lobi există o porțiune mică, lobul intermediar, rudimentar la om.

Vascularizația hipofizei este asigurată de artera hipofizară superioară și cea inferioară. Arterele hipofizare se adună în venule la nivelul eminentei mediane și tije pituitare, iar neurohormonii hipotalamici ajung prin sistemul port hipofizar - constituie o rețea de capilare - în hipofiza anterioară, de unde drenează apoi în sinusul cavernos și jugular. Sistemul port hipofizar a fost descris pentru prima dată în 1930 de Gr.T. Popa și U. Fielding (figura 7). Hipofiza este țesutul cel mai puternic vascularizat: 10,8 ml/g/min.

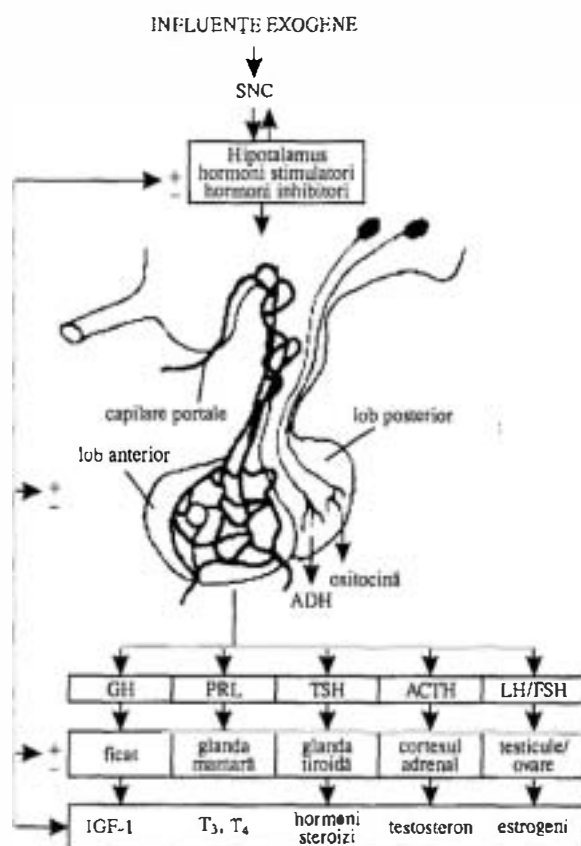


Figura 7. Hipofiza. Sistemul vascular port. Controlul secreției hormonale

Rapoarte anatomice :

- superior :
 - lobul frontal ;
 - ventriculul III ;
 - chiasma optică.
- anterior :
 - fosele nazale ;
 - sinusul sfenoidal.
- posterior :
 - lama patrulateră ;
 - trunchiul bazilar și ramurile sale.
- lateral :
 - sinusurile cavernoase (carotida internă, nervii oculomotori III, IV, VI).
- inferior :
 - sinusul sfenoidal.

Adenohipofiza**Ontogeneză**

La embrionul uman, diencefalul primitiv apare în a cincea săptămână. El dă naștere epitalamusului, talamusului și hipotalamusului.

Caudal, în săptămâna a 6-a apare o aglomerare de neuroblaste ce vor forma eminența mediană și infundibulul ce vor intra în contact cu puna lui Rathke, invaginație ectodermică din cavitatea primitivă ovală. Porțiunea cea mai anterioară a plăcii neurale dă naștere la structuri non-nervoase ce cuprind hipofiza anterioară, ectodermul cavității nazale și placa olfactivă. Sistemul port hipotalamo-hipofizar apare în săptămâna a 7-a, perioadă în care se constituie și șaua turcească.

Subunitățile α ale hormonilor glicoproteici sunt detectate primele în viitoarele celule gonadotrope. Celulele corticotrope apar în săptămâna a 6-a, iar cele somatotrope în săptămâna a 8-a. Celulele gonadotrope și tireotrope sunt identificate din săptămâna a 12-a (imunodetecție a subunităților β). Ultimele apar celulele lactotrope, spre săptămâna a 12-a, pornind de la celulele secretante de GH.

În această cascadă complexă de inductori genetici, numeroși factori transcripționali joacă un rol important, dar și alte proteine ale dezvoltării intervin în organogeneza hipofizară.

Histologie

1. Clasic, la nivelul adenohipofizei se descriu celule :

- acidofile ;
- bazofile ;

- cromofobe.
- 2. Imunohistochimic și în microscopia electronică, după secreție se descriu celule :
 - somatotrope : 50 % ;
 - lactotrope : 10-15 % ;
 - tireotrope : 10 % ;
 - corticotrope : 15-20 % ;
 - gonadotrope : 10-15 % ;
 - alte tipuri celulare : cromofobe, celule primitive de diferențiere posibil producătoare de hormoni neidentificați încă :
 - hormon de stimulare androgenă SR ;
 - hormon de creștere osoasă ;
 - hormon de stimulare a aldosteronului.

Explorarea endocrină a axei hipotalamo-hipofizare

Explorarea funcțională

1. Studiul efectelor hormonale :

- răsunetul tisular/metabolic direct al creșterii sau scăderii hormonilor hipofizari.
- dozarea hormonilor secretați de celulele-țintă în sânge și/sau urină.

2. Studiul activității periferice :

- stimularea directă a glandei-țintă/organ efector prin hormonii hipofizari corespunzători.

3. Studiul hormonilor hipofizari :

- dozarea stimulinelor :
 - a) static : ținând cont de variațiile spontane/nictemerale ;
 - b) dinamic : prin sistemul de retrocontrol.
- stimulare în insuficiența hipofizară ;
- stimulare și frenare în caz de exces hormonal.

4. Studiul controlului neurohipotalamic :

- teste de stimulare prin neurohormoni omologi ;
- teste de inhibiție prin monoamine hipotalamice.

Explorarea morfologică

A. Explorarea neuroradiologică a șei turcești

Radiografia de craniu, față și profil, permite evidențierea unor șei constituțional mari (10-20% din populația generală), microadenoame cu șa turcească de aspect normal sau cu modificări ale acesteia.

Radiografia șei turcești (vezi anatomia radiologică) : pe radiografia de profil se urmăresc apofizele clinoide anterioare, care pe radiografia bine executată se suprapun, la fel și cele posterioare, tuberculul selar, planșul șei, lama patrulateră, conturul șei, sinusul sfenoidal. Pe incidența de față se studiază planșul selar.

1. Măsurători selare :

Di Chiro a imaginat măsurarea volumului selar. Se măsoară pe radiografia de profil diametrul antero-posterior (B), înălțimea șei, care pornește de la nivelul planșului selar și se unește cu o linie imaginară ce leagă apofizele clinoide anterioare cu cele posterioare (A) și lărgimea șei, ce se obține pe radiografia de față și unește cele două clinoide anterioare (C) (figura 8).

Dimensiunile selare :

- diametrul antero-posterior B (5-10 mm) = 10 mm ;
- înălțimea A = 13 mm ;
- lărgimea C = 10-15 mm.

Volumul selar = $A \times B \times C$; normal = $600-1.100 \text{ mm}^3$; raportat la diametrele craniene.

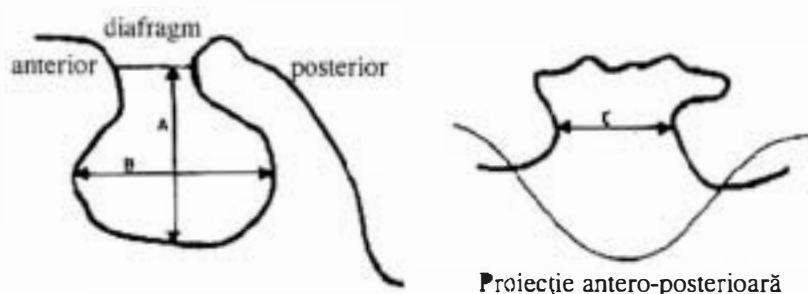


Figura 8. Măsurarea șei turcești : înălțimea (A), diametrul antero-posterior (B), lărgimea (C) (după Higgins, 1994)

2. Variații de formă ale șei turcești :

- ovalară = 58% ;
- rotundă = 24% ;
- turtită, semilunară ;
- la copil, aspectul este de omega ;
- la bătrâni, conturul este imprecis, demineralizat.

Existența unei tumori hipofizare duce la croziunea și modificarea de volum a șei turcești : șa balonizată, fractura sau dispariția lamei patrulatere, erodarea fundului – „șă cu dublu contur”, dispariția șei și impresiuni digitale și/sau disjuncția suturilor (HIC).

Dezvoltarea unei tumori hipofizare se face în patru stadii (după Vezina) :

stadiul I – șă turcească normală, dublu contur ;

- | | | |
|-------------|---|--|
| stadiul II | - | șea global mărită, fără modificări de contur, pereții subțiați, lama patrulateră verticalizată ; |
| stadiul III | - | șea turcească mărită sau normală cu pereții distruși ; |
| stadiul IV | - | șea complet distrusă, „șea fantomă”. |

3. Calcificări :

- paraselare :
 - carotida internă, ligamentele intercinoide ;
 - craniofaringiom, meningiom.
- intraselare :
 - tumori necrozate.

4. Extensia tumorilor hipofizare se clasifică (după Hardy) în patru grade :

- 0 : fără extensie supraselară ;
- A : balonizarea diafragmului + chiasma optică fără compresie ;
- B : amprentarea trabeculului + compresie chiasmatică ;
- C : expansiune majoră - orificiul Monro.

Metodele moderne, neinvazive de explorare a șei turcești sunt rezonanța magnetică nucleară (RMN) și computer tomografia (CT).

RMN în explorarea hipofizei este superioară CT, folosește ca substanță de contrast gadolinium și permite vizualizarea cisternei supraselare, a sinusurilor cavernoase, a tijei pituitare și a chiasmei optice.

CT folosește ca mediu de contrast o substanță anionică iodată și permite vizualizarea hipofizei, identificarea leziunilor hipotalamo-hipofizare și a tijei pituitare.

B. Explorarea neurooftalmologică

Dezvoltarea unui adenom hipofizar de cele mai multe ori este însoțită de perturbarea vederii.

Măsurarea câmpului vizual (CV) se poate efectua cu campimetrul Goldman-Tubinger sau metode mai moderne.

Pot apărea :

- scotoame bitemporale :
 - quadroanopsie bitemporală superioară ;
 - hemianopsie bitemporală
 - cecitate.

Acuitatea vizuală, atât pentru vederea de aproape, cât și la distanță, scade. Vederea cromatică se diminuează.

Fundul de ochi (FO) poate fi normal în microadenoamele hipofizare sau modificat în tumorile cu extensie supraselară prezentând :

- decolorare papilară ;
- edem papilar ;
- preatrofie optică ;
- atrofie optică.

Tulburările hipotalamo-hipofizare prezintă o mare varietate. În sindroamele de hiperfuncție sau hipofuncție hipofizară apar modificări de volum ale șei turcești însoțite sau nu de tulburări vizuale. Acesta este motivul pentru care este necesită o explorare clinico-paraclinică completă.

Sindromul de șă vidă – *Empty Sella*

Etiopatogenie

Un arahnoidocel ce ocupă parțial sau total șaua turcească, antrenând remodelarea și lărgirea sa cu turtirea sau hernierea hipofizei.

Clasificare

Sindrom de șă vidă :

- *primară*, datorat de regulă incompetenței congenitale a diafragmului selar ;
- *secundară*, după : iradiere hipofizară, intervenție chirurgicală, infarctizare hipofizară, post-partum, hemoragie tumorală urmată uneori de contracția chiasmei și aspirația sa.

Prezența unei șei vide nu exclude o tumoră hipofizară secretantă de PRL sau GH.

Clinic

De cele mai multe ori, simptomatologia clinică este mută ; șaua vidă se întâlnește mai frecvent la femeile obeze, de vârstă medie, cu HTA și HIC benignă.

Alteori apar :

- cefalee (40% din cazuri) ;
- rinoree ;
- tulburări de vedere.

Examene de laborator

Testele funcționale ale hipofizei anterioare sunt normale.

Uneori, rezerva de tropi este scăzută (în cazuri de ischemie hipofizară în *empty sella* secundară).

Diagnostic pozitiv

Radiologic, ocazional se evidențiază mărirea șei.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face obligatoriu cu :

- un adenom hipofizar evolutiv ;
- un adenom hipofizar după terapia prin iradiere.

Aceasta presupune vizualizarea șei prin CT, RMN sau PET.

Tratament

Este chirurgical și constă în îndepărtarea arahnoidocelului și înlocuirea sa cu țesut conjunctiv. Este indicat atunci când apar tulburări vizuale prin „aspirarea chiasmei”.

Tumorile hipofizare

Definiție

Tumorile hipofizare au punctul de plecare din țesutul hipofizar sau relicve ale acestuia (punga Rathke).

Clasificare

- a) benigne = adenoame (cele mai frecvente) ;
- b) maligne = epiteliome :
 - primitive (rar) ;
 - secundare = metastaze (neoplasm la sân, pulmon).
- c) disgenetice = craniofaringioame ;
- d) tumori rare = teratoame, condroame, colesteatoame

Adenoamele hipofizare

Clasificare funcțională a adenoamelor hipofizare (după Thapar, Kovacz, Müller, 1995)

- adenom prolactinic slab diferențiat ;
- adenom prolactinic cu granulație densă ;
- adenom secretant de GH slab granulat ;
- adenom secretant de GH dens granulat ;
- adenom cu secreție mixtă GH-PRL ;
- adenom mamosomatotrop ;
- adenom acidofil cu celule sușă ;
- adenom gonadotrop ;
- adenom tireotrop ;

- „null cell adenoma” ;
- oncocitoame ;
- adenoame plurihormonale neclasificate.

După dimensiuni, Hardy le clasifică în :

- microadenom – 10 mm în diametru (I) ;
- macroadenom – 10-20 mm (II) ;
- adenoame invazive (III, IV).

Clinic

În dezvoltarea unui adenom hipofizar urmărim (figura 9) :

- sindromul endocrin ;
- sindromul tumoral.

Sindromul endocrin

Sindromul endocrin este caracteristic fiecărui tip de secreție hormonală.

- a) adenoamele *non-funcționale* evoluează 15-20 de ani, cu o simptomatologie uneori frustră, ducând în final la insuficiență antehipofizară parțială sau totală ;
- b) adenoamele *funcționale* vor dezvolta o simptomatologie clinică caracteristică, ce permite de regulă diagnosticul precoce :
 - PRL = prolactinom ;
 - GH = gigantism/acromegalie ;
 - ACTH = boală Cushing ;
 - TSH = hipertiroidie (rar) = secundar (după tiroidectomie) ;
 - FSH, LH = primitiv (rar) = secundar (hipogonadism primar, castrare).

Adenoamele gonadotrope (LH, FSH) sunt obișnuit diagnosticate după menopauză. Se apreciază că ele ar reprezenta totuși 80% din adenoamele etichetate ca non-funcționale.

Sindromul tumoral

Sindromul tumoral este variabil, în funcție de volumul tumoral.

1. Tumoră intrasclară :
 - microadenom clinic mut ;
 - macroadenom : cefalee frontală, retroorbitară.
2. Tumoră extrasclară :
 - expansiune :
 - progresivă :
 - brutală : accident hemoragic. necroză ce duce la cecitate și oftalmoplegie.

În expansiunea progresivă a unei tumori, în funcție de orientarea acesteia, simptomatologia clinică este diferită și oarecum patognomonică :

a) inferior :

- în sinusul sfenoidal, însoțită de :
 - epistaxis ;
 - hemoptizii ;
 - scurgere LCR – nazal ;
 - meningită.

b) lateral :

- spre sinusul cavernos :
 - paralizia nervilor oculomotori III, IV, VI ;
 - exoftalmie unilaterală.

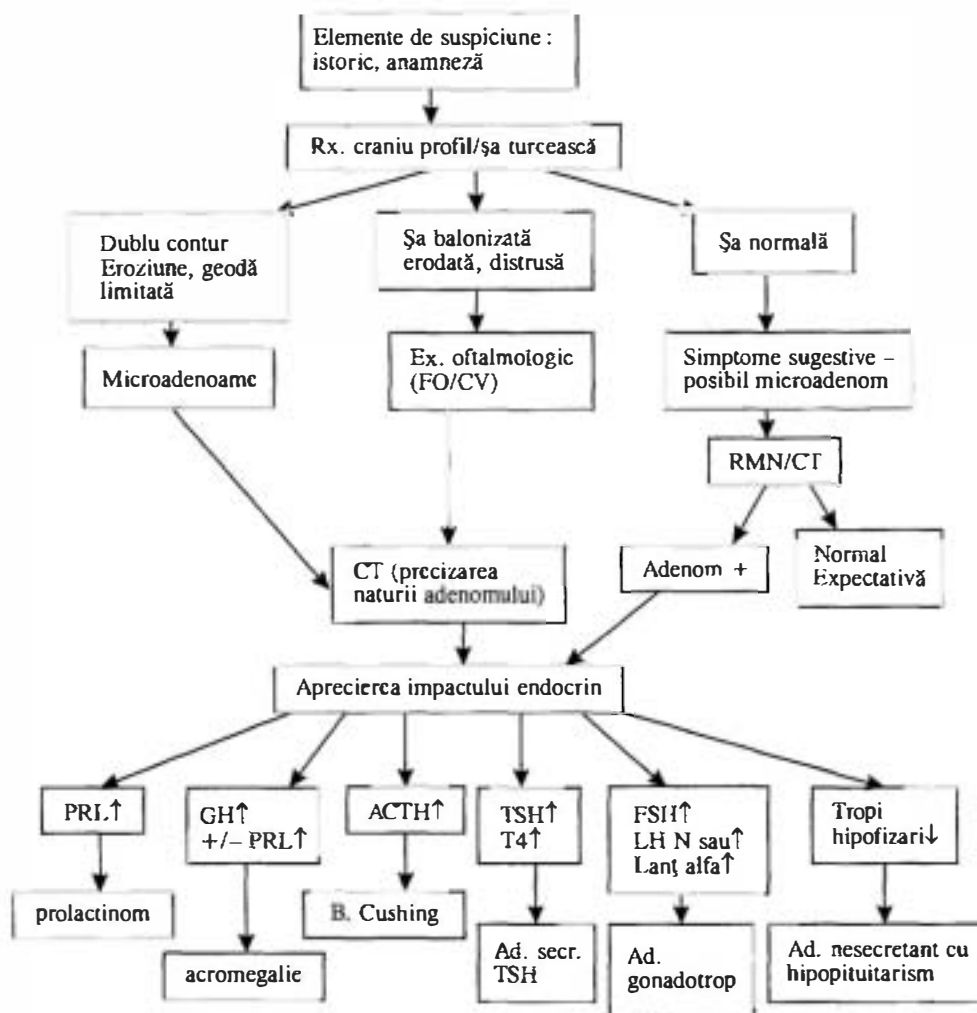


Figura 9. Algoritm de diagnostic al tumorilor hipofizare

c) superior :

- prechiasmatic :
 - hemianopsie bitemporală ;
 - anosmie ;
 - tulburări comportamentale.
- retrochiasmatic :
 - sindrom neurohipotalamic (ventriculul III) ;
 - HIC (atingerea apeductului Sylvius, orificiului Monro) ;
 - sindrom de trunchi cerebral.

d) supero-postero-lateral (temporal) :

- crize convulsive ;
- hemianopsie.

Diagnostic pozitiv

Se bazează pe simptomatologia clinică, examenul radiologic clasic – radiografie de craniu cu sa față și profil (figura 10)

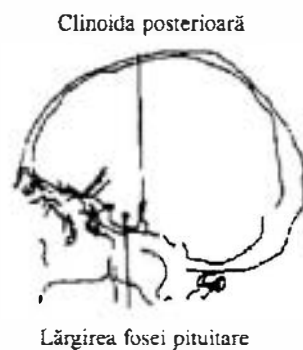


Figura 10. *Modificarea șeei turcești*

completat după caz cu CT (figura 11) :

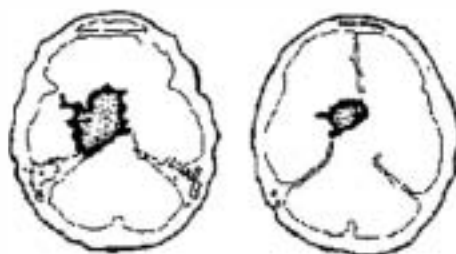


Figura 11. *Imagine în computertomografie (CT), adenom hipofizar prolactinic*

și/sau RMN (figura 12):



Figura 12. Imagine în rezonanță magnetică nucleară (RMN), macroadenom cu extensie supraselară

și examenul neurooftalmologic, FO și CV.

Diagnostic diferențial

- șa marc constituțional ;
- sindromul de șa vidă ;
- tumori craniene cu modificări secundare ale șei turcești ;
- craniofaringiom.

Craniofaringiomul, în 95% dintre cazuri, este cu evoluție supraselară. Este tumora copilului și adolescentului și debutează cu diabet insipid (15%) sau insuficiență anthipofizară.

Deficitul de GH se întâlnește în peste 50% dintre cazuri.

Clinic, evoluează cu semne neurologice de HIC, cefalee, tulburări de vedere.

Diagnosticul se pune pe radiografia standard care prezintă :

- calcificări :
 - intraselar ;
 - supraselare (75%).

RMN și CT confirmă diagnosticul.

La adult, craniofaringiomul prezintă același aspect.

Tratamentul este chirurgical. Radioterapia este mai puțin eficientă și se utilizează în tumorile reziduale.

Tratamentul adenoamelor hipofizare

Decizia terapeutică se va lua după un bilanț endocrin complet.

1. Tratament *chirurgical* :

- *microchirurgie transfenoidală* : rezervată adenoamelor intraselare (I, II Hardy), urmate, în 15% dintre cazuri, de diabet insipid tranzitoriu. Sunt însoțite de succes în 90% dintre cazuri ;

- *craniotomie transfrontală* : indicată în adenoamele invazive, urmată, în 5-10% dintre cazuri, de hipopituitarism.
- 2. *Tratament radiologic* (tumori mari, rezecție incompletă, recidive) – sunt sensibile tumorile active nesecretante sau secretante de GH, ACTH și mai puțin cele de PRL :
 - raze X de înaltă energie 4-5.000 cGy/tumoră ; 180-200 cGy/24 h.
 - telecobaltoterapia C060 – răspunsul este după 4-10 ani de la iradiere ; 50% dintre cazuri vor dezvolta în timp hipopituitarism.
 - iradiere cu particule grele – folosind acceleratori liniari de particule, răspunsul este mai rapid după 2 ani :
 - radioterapia interstițială cu Au¹⁹⁸, Itrium⁹⁰ sau coloid radioactiv (în craniofaringiomul chistic) a fost abandonată.

Date fiind posibilele complicații ce apar după radioterapia hipofizară convențională fracționată (complicații legate de iradierea țesutului cerebral sau perilezional cum ar fi : hipopituitarism, tumori cerebrale radioinduse, radionecroză cerebrală sau complicații vizuale), fenomene foarte rare, dar care ar putea limita indicația radioterapiei în tumorile benigne, se caută noi tehnici de radioterapie.

- Radiochirurgia (*gamma-knife surgery*) – constă în administrarea într-o singură ședință a unei doze mari de raze după reperarea stereotaxică a volumului lezional.
- Radioterapia stereotaxică fracționată.

Aceste tehnici, în curs de evaluare, nu se substituie radioterapiei fracționate. Indicațiile lor sunt diferite : adenoame mici (Φ 20 mm), situate la distanță de chiasmă și nervul optic (minimum 5 mm). Radioterapia rămâne un tratament de a doua linie.

3. *Tratament medical* :

- bromocriptina – agonist dopaminergic, folosită în terapia tumorilor secretante de PRL/GH. Cabergolina cu acțiune retard ;
- cyproheptadina (Peritol), folosită în tumorile ACTH secretante ;
- octreotid acetat (analog de somatostatina), folosit în tumorile secretante de GH ;
- antagonist de receptor GH (pegvisomant) – în adenoamele GH secretante ; tratament de linia a doua.

Evoluție, prognostic

Urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni/1 an, apreciind apariția recidivelor sau complicațiilor.

Prognosticul depinde de evoluția tumorii în momentul diagnosticului și al complicațiilor neurooftalmologice.

Adenoamele invazive au un prognostic rezervat.

De reținut :

Adenoamele hipofizare non-funcționale : cele mai frecvente macroadenoame hipofizare.

- 25% dintre toate tumorile hipofizare ;

- 20-25% în studii necroptice (pentru teste tumorale hipofizare);
- distribuție egală pe sexe.

Deși neasociate cu secreția hormonală, imunomarcarea poate fi pozitivă pentru hormonii glicoproteici (FSH, LH, subunități alfa sau beta TSH) sau ACTH (adenoame corticotrope silențioase).

Clinic :

- efect de masă (sindrom tumoral);
- hipopituitarism.

Investigații :

- imagistice :
 - radiografie;
 - RMN, CT;
- examen oftalmologic : CV;
- dozări hormonale : PRL, ceilalți tropi hipofizari; teste dinamice : insulină, glucagon, ACTH, arginină, clomifen, Gn-RH, TRH (adecvate cazului clinic dat).

Tratament :

- chirurgical;
- iradiere;
- medicamentos – substituție hormonală (glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, hormoni sexuali).

Adenoamele somatotrope

Frecvență

20-30% dintre adenoamele hipofizare. Raportul F/B = 3/2.

Creșterea secreției de somatotrop înainte de închiderea cartilajelor de creștere va duce la gigantism, iar la adult la acromegalie.

Acromegalia

Definiție

Totalitatea modificărilor somatice și metabolice apărute secundar creșterii secreției de GH. A fost descrisă prima dată de Pierre Marie în 1886.

Patologie

Diagnosticul de adenom GH se pune de regulă atunci când diametrul tumorii este > 10 mm. Adenomul se dezvoltă pe părțile laterale ale hipofizei.

Doar în 20% dintre cazuri diagnosticul se pune în faza de microadenom. Incidența anuală a bolii este de 3/1 milion.

Histologic

- celule cu granulații dense ;
- celule cu granulații rare (cromofobe) ; imunohistochimic, se identifică GH asociat cu PRL în 15% dintre cazuri (adenoame mixte).

Etiopatogenie

- *disfuncție hipotalamo-hipofizară* :
 - tulburare primitiv hipofizară sau ;
 - tulburare hipotalamică cu scăderea somatostatinei și creșterea GH ce duce la apariția unui *adenom hipofizar*.
 - *secreție ectopică de GH sau GH-RH* (rar)
- a) tumori în care se semnalează secreție de GH :
- carcinom pulmonar ;
 - tumori carcinoide ;
 - tumori insulare pancreatice.
- b) tumori în care s-a identificat GH-RH :
- cancer mamar ;
 - cancer de endometru ;
 - cancer pancreatic.

Examenul radiologic hipofizar este normal, aspectul clinic este de acromegalie.

Clinic

Se constată o dismorfie progresivă dată de creșterea IGF-1 secundară stimulării de către excesul de GH (figura 13).

Pacientul consultă pentru :

- amenoree/galactoree ;
- impotență sexuală ;
- cefalee ;
- tulburări vizuale ;
- dureri osteoarticulare ;
- diabet zaharat.

Dismorfismul cuprinde scheletul, țesuturile moi și viscerele.

Didactic, se descriu trei sindroame :

- tumoral ;
- somato-visceral ;
- endocrino-metabolic.

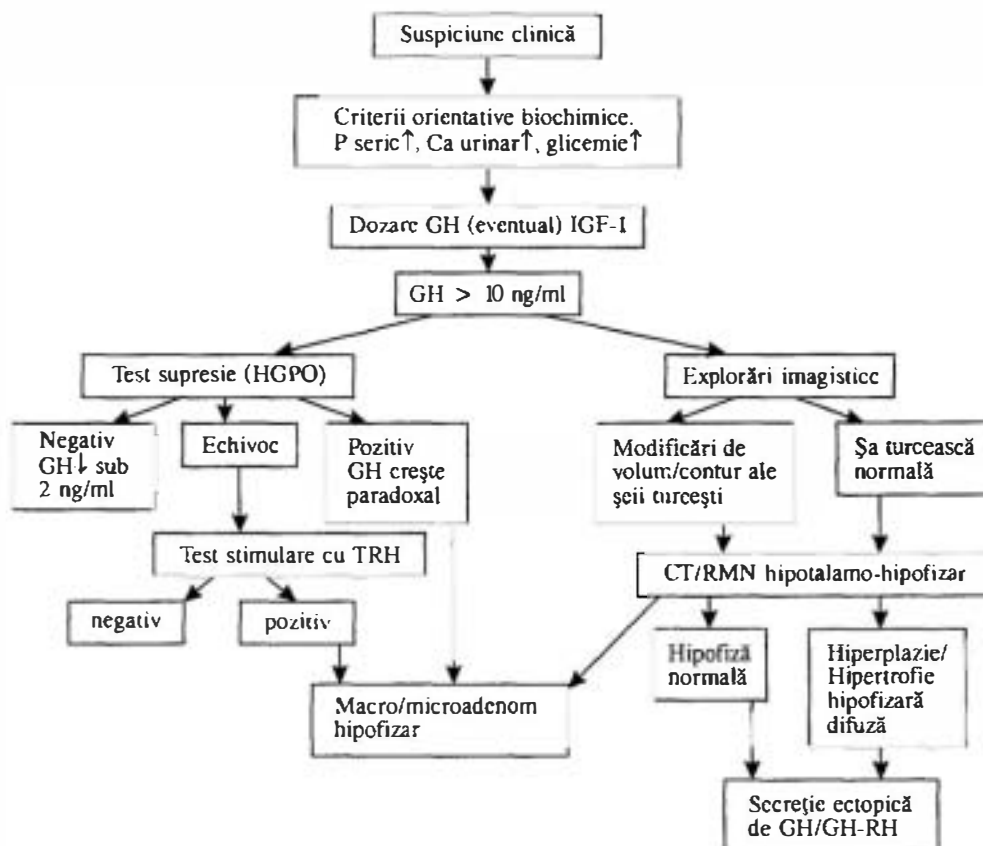


Figura 13. Algoritm de explorare a acromegaliei

Sindromul somato-visceral

- tegumente groase – *cutis girata* – frontal și cervical ;
- transpirație excesivă – hipersecrția glandelor sudoripare și sebacee – *fibroma musculum*, *acantozis nigricans*, hipertrichoză.

a) masivul facial :

- frunte îngustă, arcade sprâncenare și zigomatice proeminente ;
- nasul, buzele groase ;
- macroglosie, aspect „geografic” al limbii, amprente dentare ;
- mandibula – prognatism ; malochizie dentară ;
- dinții : diasteme, cad ușor, carii frecvente, cu apariția tulburărilor masticatorii.

b) extremitățile :

- mâinile : late, degete cilindrice, palme capitonate ;
- picioarele : late, calcaneu mărit, numărul la pantofi crește.

c) torace și abdomen :

- cifoza dorsală, lordoza;
- stern proeminent – torace globulos – abdomen proeminent.

d) visceromegalic :

- infiltrația laringelui = voce groasă ;
- glanda tiroidă hipertrofică, frecvența nodulilor tiroidieni crește ;
- cord global mărit – bradicardie, HTA (cardiopatie ischemică, infarct) ;
- digestiv :
 - constipație ;
 - splenomegalie ;
 - gastrită hipertrofică, megacolon, dolicozon ;
 - cancerul și polipii digestivi sunt mai frecvenți.
- rinichii : mari, cu sau fără calculoză.

e) manifestări asociate :

- amenoree, galactorce ;
- impotență – hipogonadism (creșterea PRL și scăderea Gn-RH) ;
- diabet zaharat (intoleranță la glucoză – hiperinsulinism) ;
- HTA ;
- angină (cardiomiopatie).
- MEN I :
 - tumoră paratiroidiană ;
 - tumoră pancreatică ;
 - tumoră hipofizară.
- polipomatoză intestinală și alte tumori digestive ;
- tumori ale sânelui ;
- osteoporoză ;
- sindrom de tunel carpal ;
- apnee de somn.

Sindromul endocrino-metabolic .Biologic :

- HGPO – tip diabet sau diabet zaharat avansat ;
- calcemia normală ;
- calciuria crescută ;
- fosfatemia crescută ;
- FA crescută ;
- acizii grași liberi creșcuți.

Hormonal :

- GH – static, cu valori crescute și anularea ritmului nictemeral de secreție a GH ;
- dinamic : testul de stimulare cu GH-RH sau TRH descarcă rezerva de GH hipofizar ;
- alte dozări :
 - PRL este normală sau crescută ;

- somatomedinele (IGF) crescute ;
- OH-prolina urinară crescută în perioada evolutivă.

Radiologic

Radiografia de craniu cu sa :

- îngroșare periostală, bolta craniană îngroșată, diametrul antero-posterior cranian crescut ;
- hipertrofia sinusurilor frontale, maxilare și sfenoidal ;
- hipertrofia clinoidelor anterioare și posterioare ;
- la nivelul mâinii și piciorului :
 - lărgirea interliniului articular.
- hipertrofia părților moi ;
- la nivelul coloanei vertebrale :
 - cifoză dorsală ;
 - mărirea corpurilor vertebrale ;
 - osteoporoză, osteofitoză.
- șaua turcească : balonizată, dublu contur, distrusă.

Diagnostic pozitiv

Se face pe prezența sindromului dismorfic, a sindromului tumoral, examenul oftalmologic și cel radiologic, precum și examenele hormonale și biochimice.

Diagnostic diferențial

- artropatia hipertrofică Pierre Marie ;
- mixedemul primar ;
- alte tumori selare.

Tratament

Obiective :

- suprimarea tumorii ;
- normalizarea secreției GH :
 - chirurgical ;
 - radiologic ;
 - medicamentos (vezi tratamentul adenoamelor hipofizare la p. 56).

Evoluție

- netratată, evoluează în 15-20 ani spre HIC și exitus ;
- se citează oprirea spontană în evoluție ;
- depinde de momentul diagnosticării și al complicațiilor la acel moment ;
- hipertensiunea arterială evolutivă și cardiomiopatia umbresc prognosticul.

De reținut :

Prevalența este de aproximativ 1 : 40.000-60.000 de cazuri (15-25 cazuri/un milion de indivizi).

Incidența anuală este de 3-5 persoane la un milion de indivizi.

Cauze :

Peste 90% dintre cazuri prezintă adenoame hipofizare.

Rare :

- secreție de GH-RH :
 - hipotalamică ;
 - ectopică.
- secreția ectopică de GH.

Complicații importante :

- HTA 40% ;
- diabet zaharat 20% sau scăderea toleranței la glucoză (40%) ;
- apnee de somn ;
- polipi și cancer de colon ;
- cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă ;
- boală cardiovasculară ischemică.

Teste diagnostice :

- dozarea GH și test de toleranță la glucoză (TTG) (lipsă de supresie), nadir GH > 0,3 $\mu\text{g/l}$ (metoda ultrasensibilă) ;
- IGF-1, IGFBP₃ peste normal (ajustare pentru vârstă) ;
- test la TRH în caz de rezultate neconcludente la TTG și IGF.

Explorări imagistice :

- radiografie selară ;
- CT ;
- RMN.

Alte teste : PRL, Ca, fosfataza alcalină, hidroxiprolina urinară.

Tratamente :

- medicamentos : analogi somatostatina (octreotid, lanreotid) ;
- agoniști dopaminergici (bromocriptina, cabergolina) ;
- antagoniști de receptor GH (pegvisomant) ;
- chirurgical - chirurgie transfenoidală ; în multe centre, terapie de prima linie ;
- radioterapie.

Definiția vindecării :

- nivel GH < 0,3 $\mu\text{g/l}$;
- IGF-1 în limite normale (ajustabil pentru vârstă).

Gigantismul

Definiție

Creșterea exagerată în înălțime, depășind cu 20 % media vârstei și sexului.

Clinic și biologic

Evoluează asemănător acromegaliei.

Diagnostic diferențial (după Milcu, 1993, modificat) :

1. Variante normale ale creșterii în exces :
 - cauză familială (genetică) constituțională ;
 - maturare familială precoce (adolescență precoce).
2. Exces de creștere patologic :
 - cauze endocrine :
 - pubertate precoce adevărată ;
 - pseudopubertate ;
 - hipertiroidism ;
 - feți din mame diabetice ;
 - anomalii cromozomiale :
 - sindromul Kallmann-De Morsier ;
 - XXY (sindromul Klinefelter)
 - XYY.
 - alte afecțiuni rare : - sindromul Marfan.
 - homocistinurie ;
 - gigantism cerebral Sotos ;
 - obezitate ;
 - sindromul Beckwith-Wiedeman (+ hiperplazic insulară pancreatică + adrenocorticeomegalie) ;
 - gigantism cu lipodistrofie.

Primul caz de gigantism descris la noi în țară a fost în 1934 (Rainer - Milcu). Este cazul Gogea Mitu, cu T = 2,25 m ; G = 150 kg.

Tratament

Acclasi ca în acromegalie.

Prolactinomul

Definiție

Adenom hipofizar secretant de PRL.

Frecvență

Peste 50-60% dintre adenoamele hipofizare.

Patologie

Se dezvoltă pe ariile laterale ale hipofizei.

De regulă, diagnosticul se face în faza de microadenom. Se citează frecvent necroza parțială spontană a adenomului (30-40%), ducând la *empty sella* secundar.

Clinic :

- la femeie : amenoree ~ galactoree ;
- la bărbat : scăderea libidoului, impotență.

1. Galactoreea :

- frecvența este crescută la femei ; la bărbați, rară ;
- spontană sau tranzitorie la examinarea sânului ;
- aspect lactescent până la incolor.

2. Disfuncția gonadală :

- la adolescenți :
 - ~ întârziere pubertară, frecvența este crescută la fete care prezintă amenoree primară.
- la femeia adultă :
 - amenoree/spaniomenoree/oligomenoree ;
 - anovulație cu infertilitate (90% dintre cazuri) ;
 - ~ rar poate apărea după sarcină, contraccepție.
- la bărbat : hipogonadism cu scăderea libidoului, impotență, scăderea testosteronului, a numărului de spermatozoizi cu infertilitate.

Etiopatogenie

PRL :

- a) inhibă secreția pulsatilă LH și FSH și *peak*-ul LH preovulator sau ;
- b) are acțiune directă pe ovar, inhibând feedbackul pozitiv estrogenic sau ;
- c) inhibă steroidogeneza.

3. Si

- în microadenom = asimptomatic ;
- macroadenom = sindrom tumoral prezent (vezi sindromul tumoral).

4. Alte efecte :

- osteoporie ;
- retenție hidrică, anxietate, depresie, hirsutism.

Diagnostic pozitiv:

- dozarea PRL;
- examen neuroradiologic;
- test de stimulare la TRH – rar pozitiv;
- test de frenaj cu bromocriptină – pozitiv (și test terapeutic).

Anamneza corectă trebuie să aibă în vedere funcția hepatică și renală (figura 8).

Tratament:

- chirurgical (microchirurgie);
- medical (agoniști ai dopaminei)
- bromocriptină (derivat de ergot) (parlodel): 2,5-10 mg/24 h;
- pergolide: derivați de ergot cu acțiune lungă: cabergolina (dostinex) 0,5 mg x 2/săpt. (derivat nonergot – bine tolerat);
- radioterapia este puțin eficientă.

Evoluție

Tratamentul este obligatoriu pentru prevenirea osteopeniei și a recidivelor.

Subtratament, simptomatologia clinică dispare, volumul tumoral scade, sarcina este posibilă.

Factori ce influențează secreția PRL:

	<i>Stimulatori</i>	<i>Inhibitori</i>
1. Fiziologici:	<ul style="list-style-type: none"> - sarcina; - alăptarea; - stimularea sânelui; - actul sexual la femeie; - exercițiul fizic; - somnul; - stresul. 	<ul style="list-style-type: none"> - hiperglicemia; - glucocorticoizii; - tiroxina; - agoniști dopaminergici; - agoniștii serotoninei.
2. Farmacologici:	<ul style="list-style-type: none"> - hipoglicemia; - estrogenii; - TRH; - antagoniști dopaminergici; - depleția de catecolamine; - inhibitori de catecolamine; - precursori de serotonină; - agoniști GABA; - agoniștii histaminei; - opiacee. 	

Clasificarea etiopatogenică a hiperprolactinemiei

1. Tulburare hi

A. Organică:

- leziuni hipotalamice : tumori, leziuni infiltrative, degenerative, post-infecțioase;
- leziunile tiței pituitare : post-traumatic, post-necrotic ;
- afecțiuni hipofizare :
 - prolactinom (PRL > 200 ng/ml) ;
 - acromegalie ;
 - boala Cushing ;
 - *empty sella* ;
 - adenoame nesecretante – prin compresiune.
- macroprolactinemia.

B. Funcțională :

- post-partum (sarcină, alăptare) :
 - tulburări psihice (stres psihic, anorexie nervoasă) ;
 - factori toracici + excitarea mamelonului : zona zoster ;
 - traumatism al sânului, mastite cronice, chirurgie toracică, leziuni spinale ;
 - ingestie droguri :
 - hormoni – estrogeni, contraceptive orale ;
 - psihotrope – neuroleptice (fenotiazine, antidepressive, opiacee, tranchilizante) ;
 - altele : digitala, vitaminele D, amfetamina, metoclopramida, morfina, cimetidina, rczerpina, alfa metil DOPA.

2. Asoc

- hipotiroidie, hipertirodie ;
- tumori estrogenice, carcinom testicular, sindrom olfacto-genital, pubertate precoce, sindromul ovarelor polichisice, hipercalcemie.

3. Scăderea cataboliză

4. Idiopatic

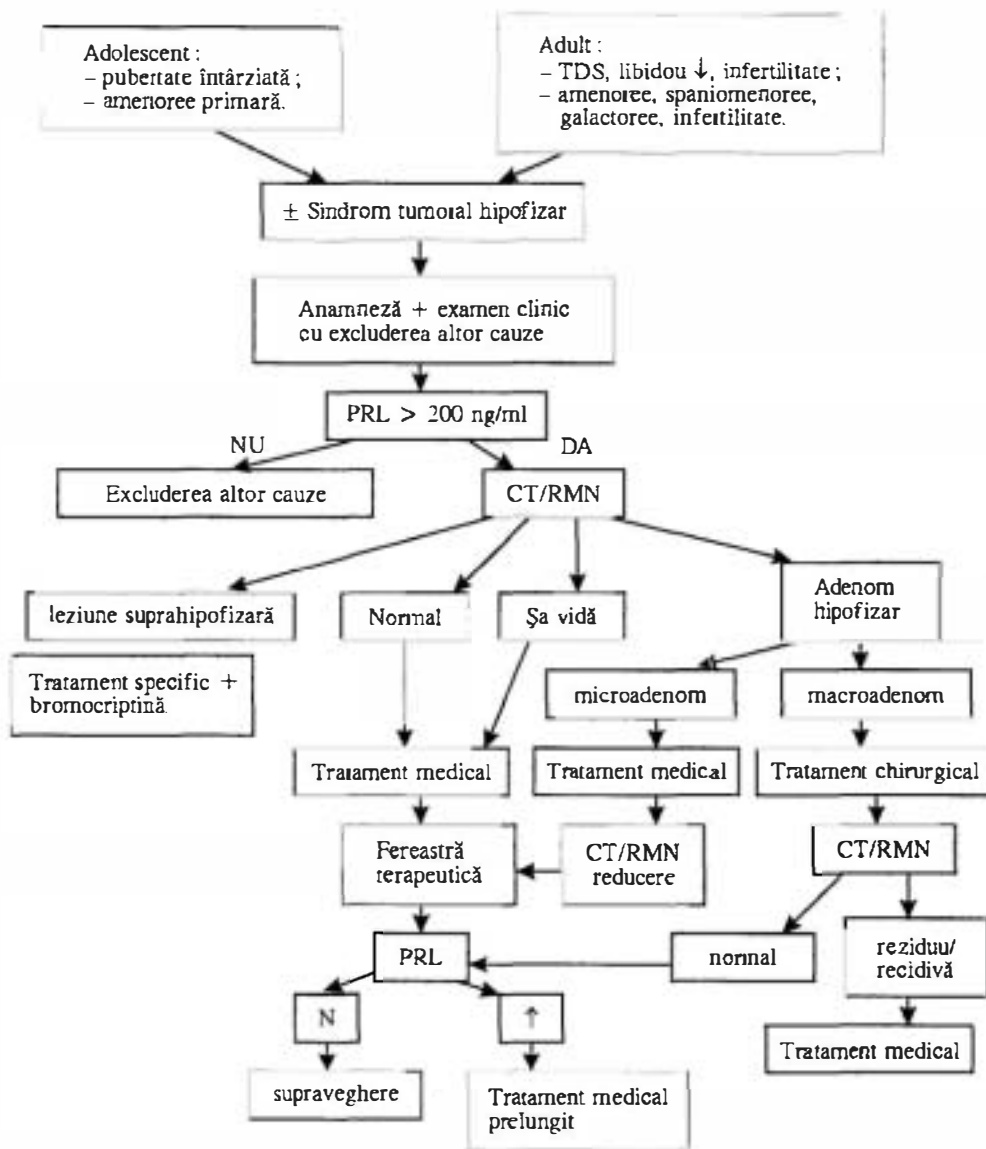


Figura 14. Algoritm de diagnostic şi tratament al hiperprolactinemiei

De reţinut :

Prevalenţa :

- cele mai frecvente tumori hipofizare funcţionale ;
- microprolactinoamele – la 10% din populaţie în studiile post-mortem (!). Unii dau cifre de 23-27% ;
- microprolactinoamele mai frecvente decât macroprolactinoamele ;
- 8% dintre femeile cu oligomenoree ; 3% dintre femeile cu infertilitate neexplicată.

Tablou clinic asemănător tuturor hiperprolactinemiiilor patologice (iatrogene, metabolice, boli hipotalamice, PCOS etc.) plus sindromul tumoral (efectele de masă) în macroprolactinoame.

Investigații :

- PRL serică ;
- teste funcționale tiroidiene și renale ;
- teste dinamice :
 - metoclopramida ;
 - TRH.

Explorări imagistice :

- ~ radiografia selară ;
- RMN.

Tratament :

- medicamente :
 - agonști dopaminergici : bromocriptina, cabergolina, quinagolide.
- chirurgical :
 - transsfenoidal ;
 - transfrontal.
- radioterapie.

Insuficiența hipofizară

Definiție

Scăderea hormonilor adenohipofizari prin leziune primitivă hipofizară sau prin lipsa de stimulare cu hormoni hipotalamo-hipofizari (insuficiență hipotalamo-hipofizară).

(1914) - Simmonds face prima descriere anatomoclinică de panhipopituitarism cu cașexie.

1937 - Sheehan descrie post-partum insuficiența hipofizară globală/izolată a lobului anterior.

Nomenclatură

Insuficiență antehipofizară, adenohipofizară sau hipopituitarism ; neurohipofiza nu sintetizează hormoni, ci doar îi stochează.

Panhipopituitarismul traduce insuficiență antehipofizară și diabet insipid.

Frecvență

La adult, frecvența este mai mare la femei decât la bărbați.

Etiologie

Mnemotehnic, se folosește legea celor „9 I” (după Greenspan):

- procese invazive:
 - tumori hipofizare;
 - craniofaringioame;
 - metastaze;
 - tumori SNC:
 - meningioame;
 - gliom optic;
 - tumori epidermoide;
 - anevrism carotidian;
 - encefalocel bazal.
- infarctizări:
 - necroză post-partum (sindromul Sheehan);
 - apoplexie hipofizară.
- procese infiltrative:
 - sarcoidoza;
 - hemocromatoza;
 - histiocitoza X (Hand Schüller-Christian, granulom eozinofilic, Letterer-Siwe).
- injurii:
 - traumatisme craniene.
- imunologică:
 - hipofizita limfocitară.
- iatrogenă:
 - chirurgie sau;
 - iradiere hipofizară.
- infecțioasă: micoze, tuberculoză, sifilis;
- idiotipică: familială;
- izolată: deficit GH, LH, FSH, TSH, ACTH, PRL.

Clasificare fiziopatologică

1. Hipopituitarism de origine hipofizară:
 - prepubertar;
 - postpubertar, cu evoluție globală sau parțială.
- 2) Hipopituitarism de origine neuro-hipotalamică:
 - prepubertar;
 - postpubertar, ce poate fi global sau parțial.

Hipopituitarism anterior hipofizar – global

Clinic

Simptomatologia clinică ține de insuficiența glandelor periferice lipsite de stimularea hipofizară (figura 15).

a) debut :

- insidios ;
- lent progresiv, de regulă necunoscut ;
- paloarca tegumentelor (fără anemie) ;
- depilare ;
- astenie ;
- frilozitate ;
- indiferență ;
- scăderea libidoului.

b) simptome legate de deficitul fiecărei stimuline :

- *insuficiență ti*
 - hipometabolism (hipotiroidie), dar cu :
 - tegumente fine, neinfiltate ;
 - pilozitate rarefiată, căderea părului ;
 - lipsa sudorației axilare (semnul Sheehan) ;
 - frilozitate.
- *in*
 - astenie ;
 - hipotensiune ;
 - tulburări digestive ;
 - scădere ponderală ;
 - depigmentare cutanată.
- *insuf*
 - F - amenoree secundară mută, fără bufeuri ; B - reducerea volumului testicular ;
 - regresia volumului mamar ; - rarefierea bărbii ;
 - atrofie vulvo-vaginală ; - impotență.
 - frigiditate.
- *insu*
corticism) ;
- *insu*

Caracteristici :

- bine tolerată lung timp ;
- fragilitate particulară cu risc crescut de decompensare brutală.

Biologic

Atingerea primitivă hipofizară implică:

- hipofuncția glandelor periferice, reversibilă;
- stimuline hipofizare total sau parțial scăzute ;
- hipofiza nestimulabilă.

Deficitul tireotrop :

- T_4 scăzut;
- test Querido (TSH) pozitiv ;
- TSH scăzut sau nul ;
- test TRH – negativ.

Deficitul corticotrop :

- cortizol, DHA, DHA-S plasmatic scăzut;
- 17 OHCS, 17 CS, cortizol liber urinar scăzut ;
- test Synacthène pozitiv ;
- ACTH scăzut ;
- test LVP – negativ.

Deficitul gonadotrop :

- la femeie :
 - frotiu vaginal atrofic ;
 - plasmatic : 17 β -estradiol scăzut, progesteron scăzut ;
 - urină: fenolsteroidii scăzuți, CPG scăzut.
- la bărbat :
 - oligoastenospermie – azoospermie ;
 - testosteron plasmatic scăzut ;
 - 17 CS urinari scăzuți.
- la ambele sexe :
 - stimulare cu gonadotrofine pozitivă ;
 - LH, FSH scăzute ;
 - test LH-RH (Gn-RH) negativ.

Deficitul somatotrop :

- hipoglicemie *à jeun* ;
- GH scăzut ;
- test GH-RH negativ.

Deficitul prolactinic :

- PRL scăzut ;
- test TRH negativ.

Explorare morfologică

Radiografie selară, CT, RMN. CV, FO (vezi explorarea hipofizei).

Forme clinice particulare**Simptomatice :**

- anemice : anemie moderată hipo-normocromă și paloare ;
- hipoglicemice : cu scăderea sudorației ;
- psihice : apatic, confuzie, depresie.

După vârstă :

- la copil : rară, de regulă disociată : insuficiență GH asociată cu deficit de gonadotropi ce duce la infantilo-nanism :
 - nanism arnonios ;
 - impuberism.
- la vârstnic : diagnosticul este dificil. simptomatologia suprapunându-se cu semnele de bătrânețe.

Forme asociate :

- hipopituitarism anterior și posterior (rar), diabetul insipid este mascat de insuficiența corticotropă.

Evoluție

Bine tolerată – timp îndelungat, dar orice agresiune poate duce la decompensare și comă hipofizară :

- hipotermică cu colaps cardiovascular ;
- hipertermică cu contracturi musculare ;
- hipoglicemică ;
- hidroelectrolitică :
 - deshidratare globală ;
 - hiperhidratare = „intoxicație cu apă”.

De reținut :

Prevalența : aproximativ 1 : 5.000.

Cauze : vasculare (Sheehan), infecțioase și granuloame, traumatice, iatrogene și tumorale.

Explorări :

- dozări hormonale ;
- valori scăzute ale tropilor hipofizari concomitenți cu valori scăzute ale hormonilor glandelor-țintă ;
- lipsa de răspuns la stimuli cu hormoni hipotalamici ;
- teste particulare sau test combinat ;
- imagistic : vasele hipofizare, CT, RMN.

Tratament :

- adecvat pentru cauză
- substituție hormonală : glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, hormoni sexuali, GH.

Atenție: bolnavul va purta asupra sa un carnețel care îi atestă boala (ca și în cazul celor cu boala Addison).

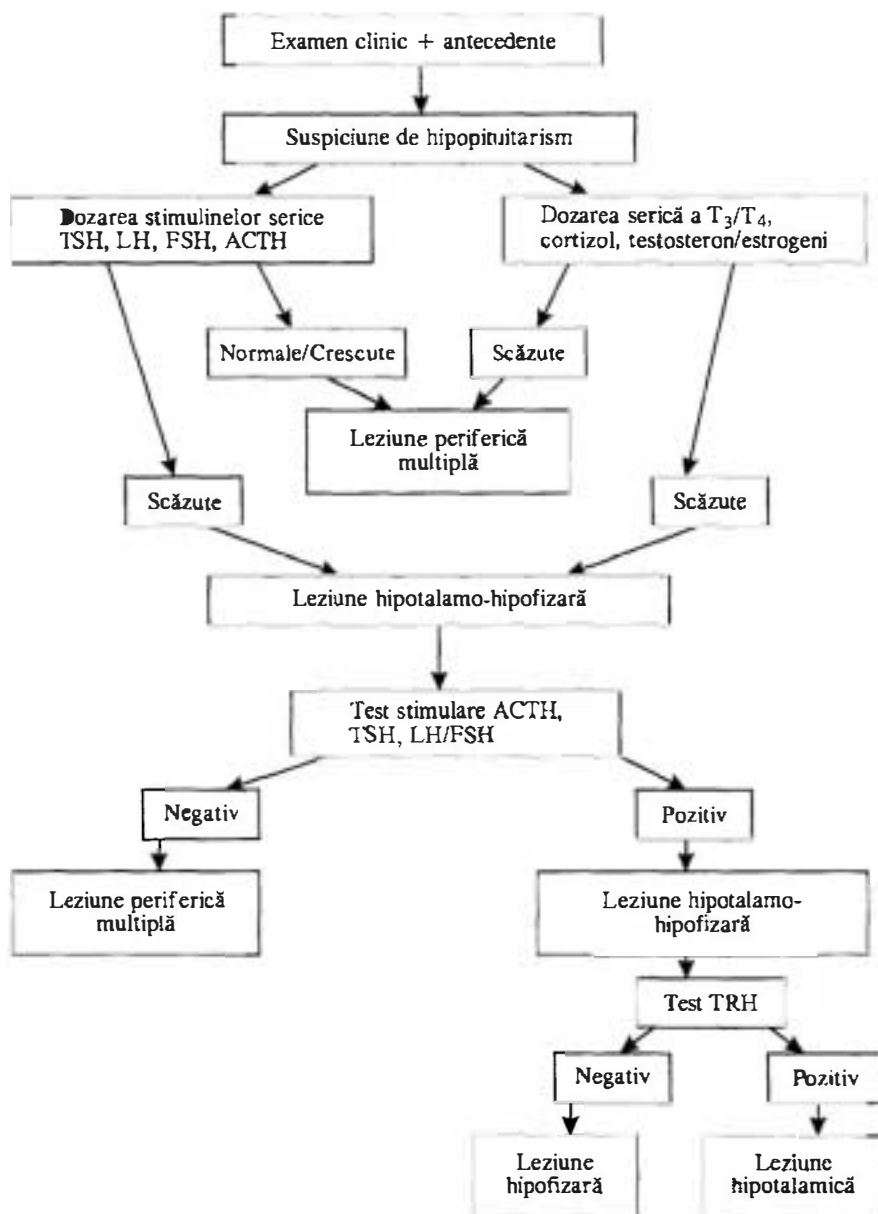


Figura 15. Algoritm de diagnostic în insuficiența hipofizară a adultului

Hipopituitarism anterior – parțial

- izolat ;
- asociat cu o hiperfuncție hipofizară.

Clinic

Depinde de vârstă.

Prepubertar :

- a) izolat:
 - insuficiență somatotropă :
 - frecvență mai mare la bărbați decât la femei ;
 - oprirea creșterii sau încetinirea sa ;
 - acromicrie ;
 - facies ușor bufid ;
 - inteligență normală ;
 - vârsta osoasă ușor întârziată ;
 - GH scăzut, nestimulabil ;
 - alte insuficiențe : gonadotropă (rară).
- b) asociat : hipogonadism cu gigantism.

Postpubertar :

- a) izolat : foarte rar, de obicei primul semn pentru o formă globală ;
- b) asociat : hipogonadism cu acromegalie – amenoree – galactoree.

Hipopituitarism anterior de origine neurohipotalamică**Definiție**

Carență de neurostimuline ce asociază tabloului clinic anterior manifestări neurohipotalamice.

Semne neurohipotalamice :

1. Perturbarea reglării ponderale :
 - obezitate cu hiperfagie și tulburări de reglare glucidică și lipidică ;
 - slăbire cu anorexie.
2. Perturbări de somn : alterarea ritmului veghe-somn.
3. Perturbări de termoreglare :
 - hipertermie ;
 - hipotermie.

4. Perturbarea metabolismului hidroelectrolitic :
 - diabet insipid ;
 - adipsie/hipodipsie cu hipernatremie neurogenă.
5. Tulburări psihice : tulburări de caracter, tulburări comportamentale sexuale.
6. Tulburări ale controlului lactotrop : galactoree prin hiperprolactinemie.

Biologic

- testele dinamice arată că hipofiza este intactă, stimulabilă la TRH, LH-RH, LVP ;
- hipotalamusul lezată : nu este stimulabil prin metopiron, hipoglicemie insulinică și clomifen.

Forme clinice

- *global* :
 - *prepubertar* :
 - sindrom adipozo-genital (*L-M-B-B*).
 - *la adult* :
 - sindrom Babinski-Fröhlich (sindrom adipozo-genital) ;
 - sindrom Simmonds (cașexie).
- *parțial* :
 - *prepubertar* :
 - nanism prin carență afectivă ;
 - hipogonadism și anosmie : sindromul Kallmann-De Morsier (displazia olfacto-genitală).
 - *la adult* :
 - amenoree (galactoree) ;
 - scădere ponderală de origine psiho-afectivă (anorexie nervoasă) ;
 - impotență.

Diagnostic diferențial

1. *Insuficiență pluriglandulară* :
 - insuficiențe endocrine periferice asociate (poliimunopatii) ;
 - sindromul Schmidt (hipotiroidic + hipocorticism, ambele de etiologie autoimună).
2. *Insuficiențe izolate* :
 - hipotiroidia, hipocorticismul, hipogonadismul ;
 - insuficiența somatotropă izolată pune multe probleme :
 - nanism Laron : GH normal ; SM scăzute
 - pigmei : GH normal ; SM scăzute sau normale (receptor insensibil).

Tratament

1. Etiologic
2. Hormonal substitutiv :
 - a) *stimuline* :
 - administrare exclusiv parcentrală ;
 - apariția anticorpilor antistimuline și costul ridicat sunt motive ce limitează indicația acestora ;
 - indicații precise : GH, în nanism ; LH, FSH (HCG, HMG), în infertilitate de cauză H-h.
 - b) *substituție periferică* :
 - hidrocortizon 10-30 mg/24 h (hemisuccinat de hidrocortizon în urgență) sau prednison 5-7,5 mg/24 h ;
 - funcția mineralocorticoidă este păstrată ;
 - LT4 (L-thyroxine) – 0,1-0,15 mg/24 h ;
 - F = cicluri artificiale estroprogestative : 1-2 mg 17 β estradiol/24 h sau estrogeni conjugați sau transdermal 0,05-0,1 mg/zi 20 zile lunar, asociat ultimele 10 zile cu un progestativ. Se poate asocia și DHEA ;
 - B = testosteron retard 200 mg/15 zile, testosteron transdermic – plasturi 2,5-5 mg/24 h sau gel în aceleași doze zilnic.

Tratamentul va începe cu administrarea de hidrocortizon, deoarece administrarea inițială de hormoni tiroidieni ar duce la normalizarea metabolismelor și ar putea favoriza o decompensare acută corticosuprarenală.

Insuficiența hipofizară a copilului

Alterarea simultană a mai multor linii hormonale în hipopituitarismul congenital a fost explicată prin implicarea factorilor de transcripție hipofizară. Aceștia sunt proteine ce controlează expresia genică specifică. Hipopituitarismul congenital este atașat unei noi categorii fiziopatologice, cea a maladiilor legate de mutații de gene codante pentru factorii de transcripție. Din 1992, au fost raportate cazuri de anomalii ale genei Pit-1 responsabile de deficitul hipofizar pluritrop non-tumoral.

Una din caracteristicile fenotipului asociat alterării genei Pit-1 este variabilitatea întârzierilor clinice și biologice : deficitul de somatotrop este întotdeauna complet, în timp ce funcția tireotropă poate fi atinsă precoce sau tardiv, deficitul lactotrop este adesea parțial, hipoplazia hipofizară este inconstantă.

Definiție

Insuficiența dezvoltare somato-staturală din cauza deficitului de hormon somatotrop, apărut în copilărie :

- copiii au la naștere greutatea și talia normale ;
- în timp, viteza de creștere scade : cresc 1-3 cm/an ; deficitul este mai vizibil după 3 ani ;
- vârsta taliei este mai mică decât vârsta cronologică ;

- deviațiile standard (DS) variază între - 3, - 8 pentru statură și - 2, - 4 pentru alte dimensiuni; deficitul față de standard se mărește cu vârsta;
- curba individuală de creștere deviază de la medie spre orizontal;
- morfograma: proporția segmentară este păstrată = *nanism armonic*.

În nanismul dobândit, curba de creștere se modifică din momentul diagnosticului.

Prevalență

Nanismul hipofizar este rar.

Frecvență

1/3.700 (Parkin) - 1/10.000 (Brue).

În România: 1/3.000-6.000 de nașteri.

Frecvența este mai mare la băieți decât la fete, raportul fiind de 7/1-3/1.

Etiopatogenie

I. Defectul somatotrop congenital

Efactorii somatotropi ai creșterii (GH și IGF-1) se supun unei reglări complexe și sunt ținta posibilelor anomalii genetice determinate. Existența antecedentelor de întârziere staturală la 5-30% dintre subiecți sugerează implicarea factorilor genetici. În alte cazuri, poate fi o mutație *de novo* sau o transmisie recesivă. În insuficiența somatotropă completă izolată, s-au descris mutații sau deleții ale genei GH-N (sau hGH-1) localizate pe 17q22-24, care codează GH de origine hipofizară.

De asemenea, s-au descris anomalii ale genei GH-RH (20q12) sau factori cis sau trans responsabili de reglarea genei GH care nu au fost puși în evidență în deficitul somatotrop izolat. Implicarea receptorului GH-RH a cărui genă este localizată pe 7p14 a fost pusă în evidență la un model animal și, recent, la om.

În alte forme de nanism de origine genetică, definite prin insensibilitate la GH (sindromul Laron), există o alterare a genei codante pentru receptorul membranar de GH. Există o mare heterogenitate moleculară a acestui sindrom autosomic recesiv care poate evidenția toate tipurile de alterări genetice, cu afectarea fiecăruia dintre domeniile receptorului. Alte gene implicate în deficitul axei somatotrope sunt gena IGF-BP₃ (proteina CREB de legare a răspunsului la cAMP), gena proteinei ZN-15 care participă la reglarea genei GH.

S-a evidențiat nanism genetic cu surditate la un subiect cu deleție a genei IGF-1 (Woods, 1995) (anomalie de receptor).

II. Malformații, anomalii congenitale de morfogeneză care includ și malformații ale celulelor secretante de GH și ale hipofizei întregi (disgenezie hipofizară, agenezie, hipoplazie, ectopie).

III. Leziune dobândită :

- a) formațiuni expansive hipotalamo-hipofizare : craniofaringiom (ce evoluează în 60% dintre cazuri cu nanism hipofizar), adenom hipofizar, chisturi, pincalom ectopic, gliom de chiasmă optică ;
- b) leziuni infiltrative : histiocitoza X ; leucemie, limfoame ;
- c) infecții : (sechele) meningită tuberculoasă, meningoencefalite acute ;
- d) agenți fizici : iradiere, traumatisme cranio-cerebrale ;
- e) suferință neonatală (prezență pelvină, circulară de cordon), cu prejudiciu cerebral neonatal în 1/3 dintre cazuri, dar fără alte consecințe neurologice sau psihointelectuale (Milcu).

IV. Idiopatică : 50-80% dintre cazuri.

Clinic

Semnele sunt puține, dar constante : întârziere staturo-ponderală ; morfograma este de tip armonhic, cu peste - 3 DS. Curba de creștere (figura 16) are tendința de a deveni orizontală.

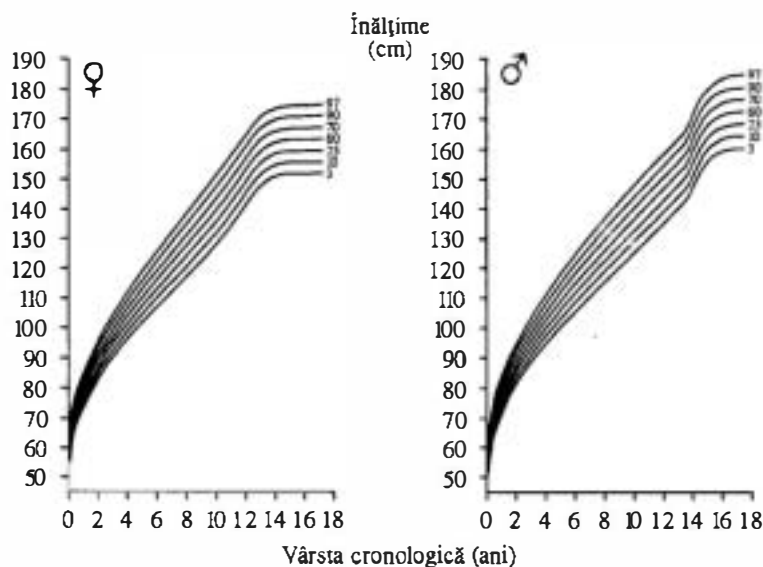


Figura 16. Curba normală de creștere (după Besser, 1987)

- masiv facial slab dezvoltat, „înghesuit”, aspect de „păpușă” ;
- pigmentație în „fluture” ;
- piele ridată, aspect uscat, „bătut de vânt”, facies infanto-senescent.

Asociază :

- voce „pițigăiată”, stinsă ;
- aspect „grăsuț” prin depunere tronculară de țesut adipos, deși sunt inapetenți ;
- acromicrie și gracilitate musculo-scheletică și hipotonie ;
- la băteți, organele genitale externe sunt mai mici față de normalul vârstei ;

- întârziere pubertară (2-6 ani); 1/3 din cazuri cu infantilism sexual;
- inteligență normală :
 - complexe de frustrare;
 - comportament corespunzător vârstei staturale.

Paraclinic

Semne radiologice : în nanismul hipofizar se constată o întârziere în maturarea scheletală. Vârsta osoasă ce se obține prin radiografia oaselor carpiene este considerată astăzi un semn mai fidel decât testarea rezervei de GH.

Vârsta osoasă este în medie întârziată în timp cu 3-4 ani până la 6-7 ani față de cea cronologică (de regulă între vârsta staturală și cea cronologică) (figura 17).

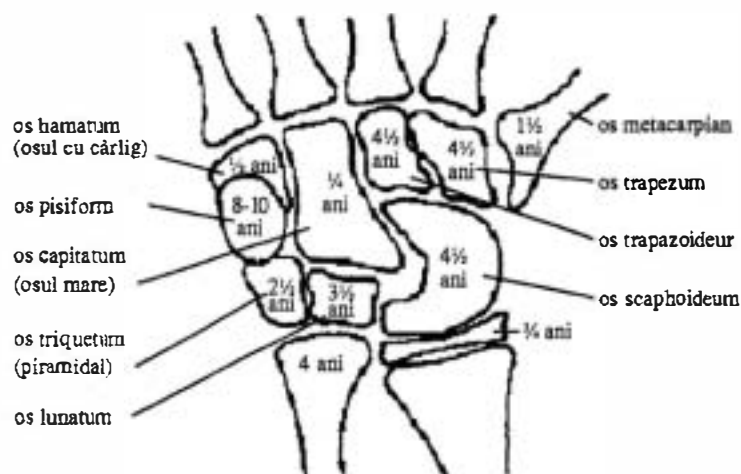


Figura 17. Radiografia de mână folosită pentru aprecierea maturității scheletale. Vârsta osoasă medie (după Coculescu, 1996)

- raportul vârsta înălțimii/vârsta osoasă este subunitar = 0,75;
- sudarea cartilajelor de creștere este întârziată și devine evidentă în a II-a decadă;
- scăderea densității osoase (radiotransparență mărită) este accentuată în întârzierea pubertară;
- Rg craniu cu și poate prezenta modificări hipotalamo-hipofizare :
 - șă mică, în omega;
 - pneumatizarea slabă a sinusurilor;
 - calcificări supra- sau/și intraselare = craniofaringiom, TBC.

Investigații biochimice :

- hipoglicemie spontană ce duce la creșterea frecvenței convulsiilor și a tulburărilor de comportament; dacă este frecventă, apar leziuni definitive și crize epileptice;
- creșterea azotului ureic (nu obligatorie);
- scăderea creatininei;

- creșterea lipidelor serice ;
- scăderea hidroxiprolinei urinare.

Aceste investigații sunt fără valoare diagnostică.

Determinări hormonale :

- GH (RIA) plasmatic (bazal) la ora 8 :
 - 0-20 mU/ml = normal ;
 - 0-10 mU/ml = nanism.

Teste de stimulare cu agenți farmacologici

1. Testul la insulină : 0,05-0,10 u/kgc iv:
 - dozare GH înainte și după insulină ; GH < 10 mU/l = nanism ;
 - glicemia scade cu 30% față de nivelul inițial.
2. Testul la glicină, arginină - 0,25 g/kgc iv în 5-10 min. sau 0,5 g/kgc în perfuzie 30 min. GH = 15 mU/l = normal.
3. Testul la somn : necesită monitorizarea pacientului.
4. Testul L-Dopa relevă rezerva somatotropă: 0,5-1 g oral, recoltarea de sânge la 0-120 min., cu dozarea GH.
5. Testul la clonidină 100 mg/m² - se recoltează sânge la 60 min., cu dozarea GH.
6. Înfometare 20 ore - test rar folosit.
7. Bicicleta ergometrică (test de efort) până la epuizarea copilului cu transpirație extremă, folosit tot mai frecvent.
8. Testul la GH-RH: 2-10 mg/kgc i.v. permite diagnosticul diferențial între o insuficiență hipotalamică și una hipofizară (deficitul sever de GH-RH este de 60%).
9. Testul la TRH, la fel ca și cel la GH-RH, permite aprecierea rezervei hipofizare de GH.

Alte determinări :

- determinările concentrației integrate a GH (profil 24 h), microprobe la 20-30 min. ;
- identificarea GH inactiv ;
- RRA = radioreceptor analiza ;
- MRA = modulareceptor analiza ;
- determinarea Ac - anti-GH și anti-proteina de transport; determină GH-RH în diferite lichide biologice (cazuri speciale) ;
- determinarea SM : SMC sau IGF-1 = 2-5 u/ml (RIA), în nanismul hipofizar < 0,5 u/ml ;
- alte determinări hormonale :
 - hormonii periferici (Milcu) ;
 - 48% insuficiență tiroidiană ;
 - 47% insuficiență corticosuprarenală ;
 - 52% insuficiență gonadală.

Diagnostic pozitiv (figura 18) :

- întârziere staturală substanțială ;
- întârzierea vârstei osoase ;
- clinic, 1/2 din semnele amintite să fie prezente ;
- lipsa de răspuns la cel puțin doi agenți stimulatori ;
- asocierea unor insuficiențe glandulare periferice sau leziuni hipotalamo-hipofizare.

Diagnostic diferențial

Nanismul hipofizar este rar : 7-10% din totalul nanismelor.

1. Întârzierea constituțională a creșterii și dezvoltării (– 2, – 3 DS) : nu există deficite glandulare periferice, GH este normal după stimulare.
2. Nanism prin privare psihosocială. GH este subnormal și se normalizează după remedierea noxei psihosociale.
3. Nanisme endocrine :
 - tiroidian ;
 - pseudohipoparatiroidism ;
 - tulburări ale metabolismului vitaminei D ;
 - sindrom adreno-genital congenital ;
 - pubertate precoce adevărată ;
 - boală Cushing ;
 - diabet zaharat infantil ;
 - sindrom Turner, sindrom Noonan ;
 - sindrom Lawrence-Moon și Bardet-Biedl ;
 - sindrom Prader-Willi ;
 - DZ.
4. Nanism renal : somatomedinele scăzute, GH normal.
5. Boala celiacă în remisiune – dieta este hotărâtoare.
6. Altele : boli cardiovasculare, hematologice, carentiale, pulmonare, imunologice, ale SNC.
7. Discondroplazii genetice.

Forme clinice

1. *Nanism cu deficit izolat de GH* :
 - frecvența = 1/4 din totalul nanismelor hipofizare ;
 - 1/2 cazuri familiale (mai frecvente în colectivitățile consangvine).

Tehnicile biochimice diferențiază trei tipuri de deficit de GH :

- *tip IA* : cu transmitere autosomal recesivă (deficit sporadic de GH). Unii dintre acești copii dezvoltă titruri înalte de anticorpi anti-GH la administrarea exogenă de GH în scop terapeutic, impunând oprirea terapiei, în timp ce alții continuă să crească sub tratament. Analiza ADN-ului acestor copii arată lipsa genei de sinteză a GH hipofizar ;

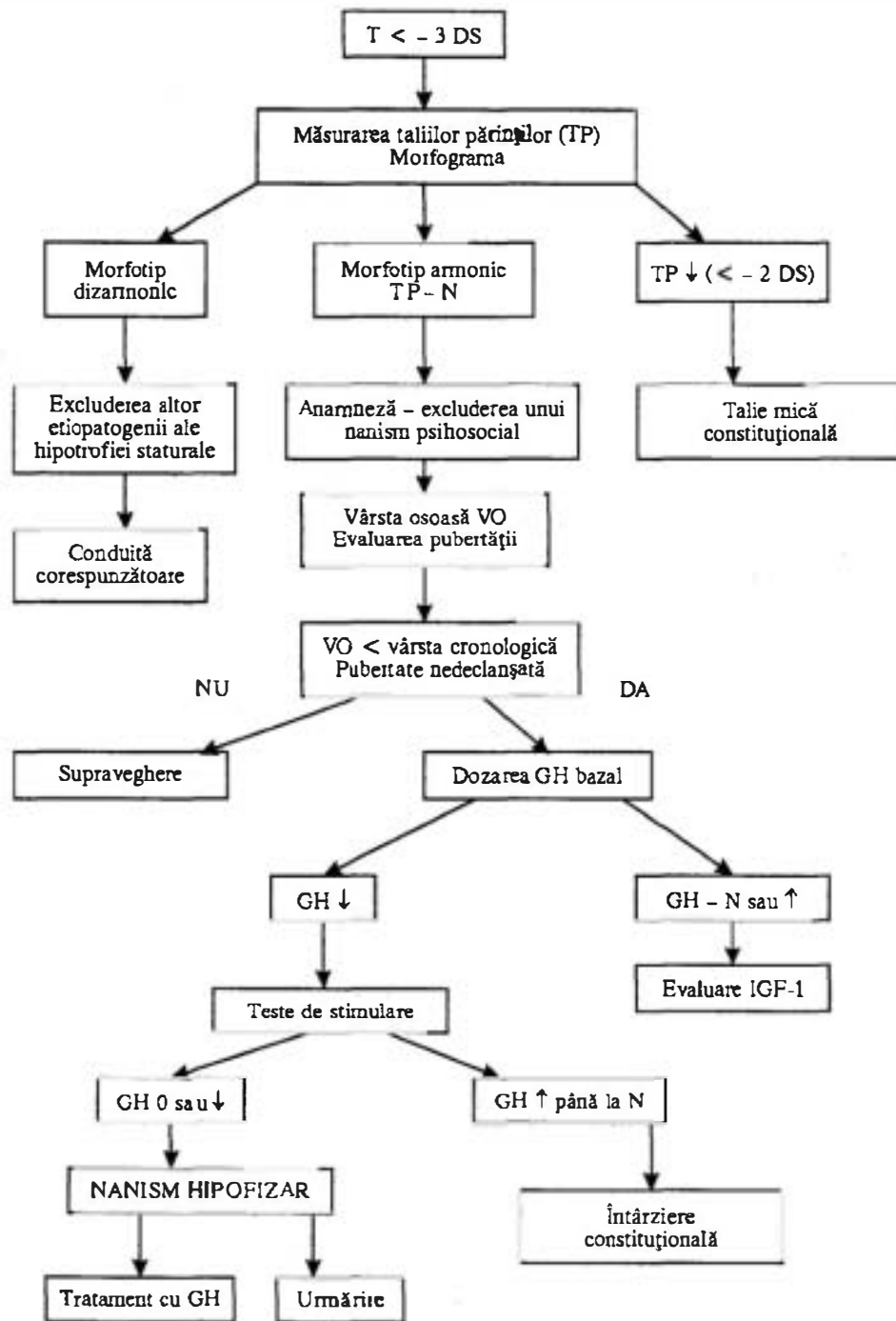


Figura 18. Algoritm de explorare a unei hipotrofii staturale

- *tip I B*: deficit de GH cu transmitere autosomal recesivă, dar nu prin deleția aceleiași gene;
 - *tip II*: deficit de GH cu transmitere autosomal dominantă;
 - *tip III*: deficit de GH cu transmitere legată de cromozomul X:
 - se poate asocia cu pubertatea întârziată;
 - se întâlnește rar în tumorile hipotalamo-hipofizare.
2. *Deficit GH asociat cu alte insuficiențe de tropi hipofizari*:
- insuficiență multihormonală în 2/3 din cazuri = panhipopituitarism;
 - există insuficiențe bihormonale (GH-TSH; GH-ACTH; GH-LH/FSH);
 - diabet insipid dobândit (creșterea încetinește cu 1-2 DS).
3. *Nanism hipofizar cu GH-RIA normal*:
- cu răspuns pozitiv la tratamentul cu GH.
- A. Nanism prin deficit de activitate biologică a GH (biologic inactiv = sindromul Kowarski):
- vârsta osoasă mult întârziată;
 - GH normal; IGF-1 scăzut; GH-RRA, MRA – foarte scăzute;
 - raportul RIA/RRA = 0,5; GH:
 - inactiv biologic;
 - activ antigenic.
 - cauza = un inhibitor pe receptor?
- B. Nanismul cu somatotrop polimerizat:
- GH (RIA) 15 mU/ml;
 - IGF-1 subnormal;
 - răspunsul la GH exogen este bun;
 - cromatografic, se identifică forme anormale de „big” și „big-big” GH.
- C. Nanismul cu disfuncție neurosecretorie de GH:
- SMC scăzută; GH după stimulare normal;
 - există o scădere a pulsurilor de descărcare a GH în sânge, cu diminuarea profilului integrat pe 24 h a somatotropului seric prin deficit de eliberare a GH. Acesta explică întârzierea creșterii. Apare și în radioterapia SNC pentru leucemia limfoblastică;
 - tratamentul cu GH este eficient.
4. *Nanismul pseudo-hipofizar (LARON, LANES)*
- A.
- GH este normal seric, biologic, antigenic;
 - IGF-1 foarte scăzut și nu crește după GH;
 - creșterea nu este influențată de administrarea de GH. Acest tip de nanism a fost descris de Laron în 1984; este un deficit de receptor de membrană sau deficit al proteinei de transport a GH (Baumann, 1987). Cazurile sunt familiale, cu transmitere recesivă;
 - tratamentul cu IGF-1 normalizează creșterea.
- B.
- GH (RIA) este normal;
 - GH (RRA) este normal;

- IGF-1 foarte scăzut. Deficit de receptor specific la SM în cartilagiul de creștere = sindromul Lanes (incapacitatea încorporării acidului alfa aminobutiric în fibroblaști);
- tratamentul cu GH exogen este nul.

Pigmeii :

- | | | |
|----------------------|---|-----------------|
| - deficit IGF-1 ; | } | Africa Centrală |
| - deficit IGF-2 ; | | |
| - GH normal, activ ; | } | Noua Guinee |
| - IGF-1 normal ; | | |
| - IGF-2 normal ; | | |
| - GH normal. | | |

Este încă în studiu cauza nanismului la pigmei.

5. *Deficitul reversibil de GH* : un epifenomen în cadrul altor tulburări hormonale :

- în excesul durabil de corticoizi ;
- hipofizită ;
- tumori hipofizare.

Evoluție, prognostic

Deficitul se accentuează cu vârsta, răspunsul la terapie este proporțional cu vârsta la care a început aceasta. Hipostatura creează de regulă probleme psihosociale. Infantilismul sexual se accentuează.

În formele lezionale, malformative – prognosticul este în funcție de etiologie.

Recuperare, orientare profesională

La persoanele cu nanism există deficit energetic, ceea ce recomandă activități cu consum mic de energie : activități de concept/calcul. Este de recomandată evitarea contactului prelungit cu publicul.

Tratament

Somatotrop uman în administrare : s.c., i.m., seara. A fost singurul tratament utilizat la copiii cu deficit de GH până în 1986.

Apariția bolii Creutzfeldt-Jacob, boală neurologică degenerativă, rară la tineri, dar identificată la unii pacienți tratați cu GH umană, face ca tratamentul cu somatotrop uman să fie prohibit azi !

În prezent, tratamentul se face cu :

- GH sintetic/semisintetic obținut prin tehnologie ADN recombinant ;
- IGF-1 (în nanismul Laron) produs prin AND recombinant.

Doză de somatropin (norditropin, genotropin, nutropin etc.) este de 0,07-0,1 uikg/24 h. Tratamentul peste vârsta de 14 ani are rezultate mediocre.

Deficite hipofizare congenitale asociate

20-30% dintre deficitele de GH sunt asociate cu alte deficite hipofizare; procentul ar putea fi chiar mai mare dacă avem în vedere deficitul tireotrop și gonadotrop ce se manifestă secundar, adesea mulți ani după diagnostic sau după tratamentul cu somatotrop.

După Kigs (1996), la copilul de vârstă pubertară, 38% dintre deficitele hipofizare sunt multiple: 56% asociază deficit somatotrop cu deficit tireotrop; 21% deficit de GH, TSH și ACTH; iar 23% alte asociații.

Mutații ale genei Pit-1 stau la originea maladiilor genetice familiale caracterizate prin deficit hipofizar combinat GH, PRL și TSH. În mutația dominantă apare deficitul de GH și PRL complet, iar insuficiența tiroidiană, cu expresie variabilă în funcție de vârstă (cei mai în vârstă sunt mai afectați); volumul hipofizar se pare că scade la acești pacienți.

În mutația recesivă, deficitul de GH și PRL este complet, iar insuficiența tiroidiană apare după debutul tratamentului cu hormon de creștere; volumul hipofizar este normal.

Factorul de transcripție Pit-1, identificat în 1988 de Rosenfeld și Karin, reglează expresia a trei hormoni: PRL, GH și TSH. Această proteină este exprimată specific în nucleul celor trei tipuri celulare secretante ale acestor hormoni. Ea joacă un rol important în diferențierea acestor celule, conferă specificități de expresie tisulară hipofizară a acestor hormoni și reglează expresia lor de legare în regiunile promovate. Ea joacă un rol esențial în diferențierea specifică a fiecărui tip celular și în reglarea expresiei hormonilor în aceste celule.

Deficite hipofizare congenitale parțiale

Deficitul gonadotrop izolat este legat de anomaliile ce ating genele LH, FSH sau receptorii lor.

Deficitul izolat de LH realizează clasic sindromul „eunucilor fertili”, care se întâlnește sporadic.

Sindromul Kallmann de Morsier este dat de deficitul de migrare a neuronilor olfactivi și a celor producători de LH-RH. Gena responsabilă de codarea proteinei de adeziune și migrare neuronală (gena KAL) se află pe cromozomul X în poziția Xp22.3. Există forme de transmitere a acestei boli recesive sau dominante.

O formă particulară de hipogonadism hipogonadotrop asociază hipoplazia congenitală a suprarenalelor; factorul de transcripție sau receptorul hormonal nuclear DAX-1 este implicat în dezvoltarea cortexului suprarenal și a celulelor gonadotrope hipofizare. Anomalia acestei gene poate fi responsabilă de această asociere patologică (Habiby, 1996).

Deficitul corticotrop izolat: am sugerat deja deficitul DAX-1 în hipoplazia suprarenală, iar alte gene pot fi responsabile de un deficit selectiv în ACTH, atingând axa CRH și receptorul sau ACTH și receptorul său (sindrom de insensibilitate la ACTH).

În sindromul Allgron (insuficiență corticosuprarenală prin rezistență la ACTH) nu se cunoaște încă gena codantă sau factorul de transcripție implicat.

Defectul tireotrop sau lactotrop izolat: mutații cu inactivarea genei β TSH sau a receptorului TSH.

Sindroame hipotalamice

Diabetul insipid (DI)

Definiție

Sindrom poliuro-polidipsic hipotonic, secundar unui deficit complet/parțial de ADH, prin atingere centrală hipotalamo-hipofizară, sau lipsa de răspuns a rinichiului la ADH.

ADH (hormon antidiuretic, vasopresina) acționează pe trei receptori V_1 ce se găsesc în musculatura netedă a arterei mezenterice, V_2 ce se găsesc la nivelul rinichiului și V_3 din glanda hipofizară ce eliberează ACTH potențând acțiunea CRH.

Scăderea ADH-ului antrenează poliuria, creșterea concentrației lichidelor extracelulare, cu creșterea senzației de sete și polidipsie (funcția corticosuprarenală este normală).

Clasificare/etiologie

- a) diabet insipid nefrogen ;
- b) diabet insipid neurogen.

a) *diabet insipid nefrogen (rezistență la ADH)*

Nivelul ADH circulant este normal, iar răspunsul renal scăzut.

Cauze :

1. Afecțiuni renale cronice interesând zona medulară și tubii contorți :
 - pielonefrită ;
 - IRC;
 - rinichi polichistic ;
 - amiloidoză ;
 - drepanocitoză ;
 - boală Sjögren.
 2. Tulburări electrolitice
 - deficit cronic de potasiu ;
 - hipercalemie.
 3. Medicamente : Li, amfotericina B, metoxifluran, floridele, colchicina etc.
 4. Anomalii dietetice :
 - carență în aport proteic ;
 - regim desodat prelungit.
 5. Diabet insipid congenital (rar) : deficit de răspuns la ADH, lipsă de sensibilitate a adenilat-ciclazei la ADH (cAMP scăzut).
 6. Familial (recesiv x-linkat), asociat cu mutația genei receptorului V_2 .
- b) *diabet insipid neurogen (deficit de ADH) :*
- leziunile hipotalamice și ale țigii pituitare dau diabet insipid permanent ;
 - leziunile sub eminiența mediană induc diabetul insipid tranzitoriu.

Etiologie :

- intervențiile hipofizare parțiale sau totale, pe cale joasă transsfenoidal = DI tranzitoriu ;
- traumatisme cranio-cerebrale: dau în 30% dintre cazuri DI global/parțial tranzitoriu ;
- leziuni neurohipotalamice ;
- tumori primitive (craniofaringiom), secundare (metastaze cu punct de plecare la sân, pulmon) ;
- boli de sistem :
 - sarcoidoza ;
 - hemo-reticulopatii ;
 - xantomatoze cutaneo-mucoase.
- meningoencefalite ;
- tumori hipofizare – DI mascat de insuficiență corticosuprarenală ;
- familial 1 % ;
- idiopatic (30-65 %), la autopsie s-au decelat tumori în nucleii SO, PV;
- autoimună.

Clinic:

- apare la orice vârstă și sex (figura 19) ;
- debut progresiv/brutal.

Poliuria : diurnă, dar mai frecvent nocturnă :

- urina incoloră, caracteristic este constanța pe 24 de ore;
- volumul urinar este crescut :
 - 4-5 l = DI minor ;
 - 6-10 l = DI mediu ;
 - 11-15 l și peste = DI major.

Polidipsia :

- moderată, jenantă, absența ingestiei de lichide duce la angoasă, oboseală ;
- lichidele reci sunt preferate, cantitatea de lichide ingerate este egală cu diureza.

Sindromul poliuro-polidipsic este bine tolerat, fără fenomene de deshidratare sau scădere ponderală. Poliuria prelungită poate da hidronefroză bilaterală.

Biologic

1. Răspunsul tisular și metabolic al scăderii ADH :

- densitatea urinară < 1005 ;
- osmolaritatea urinară < 200 mOsm/kg H₂O ;
- osmolaritatea plasmatică crescută sau normală ;
- clearance-ul apei libere pozitiv.

2. Reactivitatea periferică :

- injectarea ADH :
 - crește densitatea urinară ;
 - crește osmolaritatea urinară ;
 - scade *clearance*-ul apei libere.

3. Dozarea ADH și a neurohipofizinei de transport este dificilă.

5. Teste dinamice :

- testul restricției hidrice ;
- testul la ADH ;
- testul la nicotină ;
- testul încărcării cu sare și testul DXM ;
- testul la diuretice (hidroclorotiazidă).

Testul restricției hidrice : dimineața, pacientul urinează, se cântărește, după care se interzice orice aport hidric. Se urmăresc volumul, osmolalitatea și densitatea urinară la fiecare oră. Testul se oprește când pacientul a pierdut 5% din greutatea inițială sau când apar primele semne de deshidratare. În deficitul de ADH, urinele rămân diluate, densitatea și osmolaritatea rămân scăzute. În potomanie, testul duce la normalizarea volumului, osmolarității și densității urinare.

Testul la ADH : se administrează un preparat hormonal antidiuretic (adiuretin, minirin, diapid etc.) intranasal. Se urmărește diureza ; în formele de insuficiență centrală de ADH, urinele se normalizează ; în DI nefrogen, volumul urinar este crescut, densitatea rămâne sub 1005. Acest test permite diagnosticul diferențial între DI neurogen și DI nefrogen.

Testul la nicotină : fiziologic, nicotina stimulează nucleul supraoptic și eliberează ADH-ul. Testul permite diagnosticul diferențial dintre DI neurogen total sau parțial și o potomanie.

Testul la diuretice (hidroclorotiazidă) : se folosește pentru diagnosticul DI nefrogen. Paradoxal, hidroclorotiazida – un diuretic – administrată trei zile consecutiv la un pacient cu DI nefrogen reduce diureza. Se apreciază că hidroclorotiazida modifică fluxul renal și, implicit, diureza. Se folosește în terapia DI nefrogen.

Explorare morfologică :

1. Neurooftalmologică (FO, CV).
2. Neuroradiologică : Rg craniu cu șa, CT, RMN.

Forme clinice :

- diabet insipid parțial – există rezervă de ADH ;
- diabet insipid indus (polidipsie primară = potomanie) ;
- diabet insipid autoîntreținut – (după DI tranzitoriu) ;
- diabet insipid mascat :
 - carență de cortizol ;
 - atingerea centrului setei.

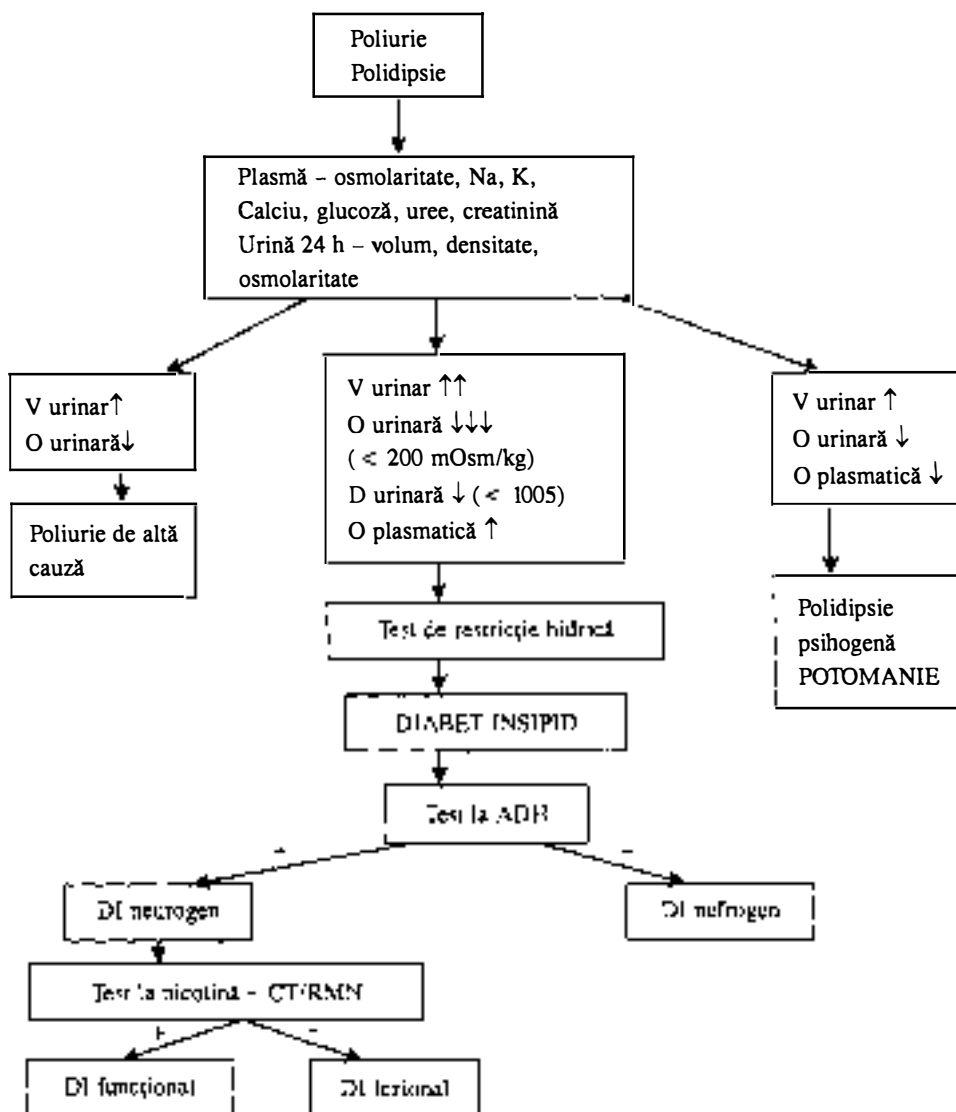


Figura 19. Algoritm de explorare a unui potențial diabet insipid

Diagnostic diferențial:

- potomanie :
 - polidipsia se instalează progresiv, nu există o cauză organică ;
 - teren psihic particular sau traumatism psihologic ;
 - sindrom poliuro-polidipsic este variabil/24 h ;
 - biologic : testul restricției hidrice pozitiv, testul la nicotină pozitiv.
- cazuri dificile :

- diabet insipid indus ;
- diabet insipid întreținut ;
- tulburări ale centrului setei ;
- diabet insipid nefrogen – testul la hidroclorotiazidă pozitiv.

Tratament

1. Cauzal.
2. Hormonoterapie de substituție :
 - subcutanat :
 - soluție apoasă de desmopresină (Minirin®) 1-2 μ g/24 h.
 - intranazal :
 - pulbere de retrohipofiză ;
 - desmopresin acetat – spray ;
 - desmopresin acetat – instilații.
 - per os :
 - desmopresin acetat 0,1-0,2 mg x 3/24 h.
3. Alte medicamente :
 - diuretice tiazidice 500-1.000 mg/24 h (DI nefrogen) ;
 - clorpropamidă (Diabinese 250-500 mg/24 h, risc hipoglicemic) ;
 - clofibrat (Lipavlon) 3 \times 375 mg/24 h ;
 - carbamazepin (Tegretol) 200-600 mg/24 h.

Indicații :

- diabetul insipid neurogen complet = ADH ;
- diabetul insipid neurogen parțial = alte medicamente ;
- diabetul insipid nefrogen = hidroclorotiazidă ; inhibitori de prostaglandine.

De reținut :

Definiție : volum urinar peste 3 l/24 h cu urină diluată (osmolaritate sub 300 mOsm/l).

Tipuri :

- central (neurogenic) :
 - familial ;
 - dobândit.
- nefrogenic-familial ;
 - dobândit.
- polidipsie primară (patologică).

Investigații :

- volum urinar 24h, osmolaritate ;
- glicozurie, K, Ca ;
- proba setei (test de deprivare de lichide) ;
- vasopresina, osmolaritatea plasmatică ;
- teste dinamice :

- vasopresina și osmolaritatea după :
 - proba setei ;
 - proba cu administrarea iv 0,05ml/kg corp soluție salină hipertonică 5%.

Explorări imagistice :

- RMN.

Tratament :

- aport adecvat de lichide.

Tratament medicamentos :

- hormon antidiuretic.

În diabetul insipid nefrogen :

- tratamentul cauzei (metabolice, medicamentoase) ;
- doze mari de hormon antidiuretic ;
- clorpropamida, carbamazepina.

Sindromul de secreție inadecvată de ADH (sindromul Schwartz-Bartter; sindromul Parhon – 1933). Hipervasopresinismul

Definiție

Secreție crescută și inadecvată de ADH ce antrenează imposibilitatea rinichilor de a dilua urina, ducând la hiperhidratarea organismului cu hiponatremie.

Etiologie :

- hipersecreție de origine hipotalamică de „iritație” – orice proces intracranian :
 - inflamator ;
 - tumoral ;
 - vascular ;
 - metabolic.
- hipersecreția de ADH sau ADH-like într-un țesut neoplazic ;
- potențarea activității ADH-renal ;
- sindrom de secreție inadecvată de ADH, după tratamentul diabetului insipid cu ADH și ingestie crescută de apă.

Fiziopatologie :

- hiponatremia antrenează hipoosmolaritatea plasmatică ;
- hiperosmolaritate urinară cu fuga renală de Na ;
- absența semnelor de deshidratare ;
- urinele sunt diluate cu incapacitatea excreției normale la supraîncărcare cu apă ;
- funcțiile cardiacă, hepatică, renală, suprarenală, tiroidiană sunt normale ;
- imposibilitatea corectării dezordinii electrolitice prin aport de Na ;
- ameliorarea simptomatologiei prin restricție hidrică ;

- hiperhidratare globală ;
- fără edeme (fenomen de scăpare a tubilor la ADH) ;
- hipernatriurie :
 - creșterea filtratului glomerular ;
 - scăderea secreției de mineralocorticoizi ;
 - scăderea reabsorbției tubulare de Na (factor hormonal natriuretic ?).

Clinic

Simptomatologia clinică este dominată de semne neuropsihice corelate cu scăderea natremiei :

- Na > 120 mEq/l – fără semne clinice ;
- Na = 110-120 mEq/l – iritabilitate, confuzie, anorexie, grețuri, vărsături ;
- Na = 100-110 mEq/l – stupoare, semne neurologice :
 - areflexie ;
 - iritație piramidală ;
 - atingere bulbară și
 - pseudobulbară.
- Na = foarte scăzut duce la comă prin intoxicație cu apă.

Biologic

Plasmatic :

- hipoosmolaritate ;
- hiponatremie ;
- hipocloremie ;
- K este normal sau scăzut ;
- diminuarea hematocritului ;
- scăderea proteinelor ;
- ureea este normală sau scăzută ;
- hipouricemie ;
- apa totală crescută.

Urină :

- natriurie crescută ;
- *clearance*-ul apei libere negativ.

Dozarea ADH : crescut în sânge și urină.

Teste dinamice :

- la încărcarea cu apă, *clearance*-ul apei libere este negativ ;
- testul la alcool și difenilhidantoină = ADH frenabil în formele hipotalamice ;
- restricția hidrică severă = corectează hiperhidratarea.

Diagnostic diferențial

- pseudo-hiponatremia :
 - natremia normală ;
 - osmolaritatea plasmatică normală.
- hiponatremia prin depleție de sodiu ;
- hiponatremia din hipopotasemie ;
- polidipsie psihogenă – intoxicație cu apă.

Tratament

- I. - înainte de orice tratament – îndepărtarea totală a tumorii ;
- II. - mijloace terapeutice – restricție hidrică prelungită : 500 ml/24 h ;
 - diureză osmotică (manitol, uree în perfuzie) ;
 - diuretice – furosemid ;
 - carbonat de Li : 900-1.200 mg/24 h.

Alte sindroame hipotalamice

Anorexia nervoasă (vezi și capitolul „Gonadele”)

Definiție

O slăbire adesea extremă, cu perturbarea imaginii corpului și frica de a deveni obeză, cu refuzul voluntar al alimentației.

Frecvență

Este mai mare la fetele tinere. Este însoțită de amenoreea de origine hipotalamică cu hipoestrogenie cronică.

Clinic :

- anorexia – accentuează scăderea ponderală : 10-50 % față de cea inițială ;
- comportament activ cu pulsuni bulimice și vomă provocată ;
- BMI (indice de greutate corporală) $< 17 \text{ kg/m}^2$;
- acrocianoză ;
- oligodipsie ;
- constipație ;
- reducerea masei osoase = osteoporoză.

Etiologie :

- conflict psihosexual ;
- conflict între generații ?

Biologic :

- proteinele totale scăzute ;
- anemie ;
- T_3 scăzut ; T_4 normal ;
- cortizol plasmatic crescut ;
- ritmul nictemeral al cortizolului este pierdut ;
- hipercolesterolemie.

Tratament :

- izolare totală de mediul de familie ;
- psihoterapie și dietoterapie ;
- Sulpirid (Dogmatil) ;
- după reluarea greutateii, menstrele reapar spontan ;
- reincadrare socială.

Amenoreea psihogenă (de stres, de efort)**Definiție**

Lipsa menstrei și a ovulației ca urmare a alterării secreției de Gn-RH și, secundar, de LH.

Clinic:

- amenoree (minimum 4 luni) ;
- anovulație (infertilitate) ;
- regresia caracterelor sexuale secundare ;
- frigiditate.

Etiopatogenie

Efort fizic intens, stres ce descarcă β -endorfine la nivel de hipotalamus, cu alterarea secreției de Gn-RH.

Tratament :

- estroprogestative ;
- clomifen ;
- LH-RH ;
- gonadotropi (HMG + HCG) ;
- stimularea gonadotropică fără răspuns în forma ovarioplegică.

Pubertatea precocă neurogenă „adevărată” (vezi și capitolul „Gonadele”)

Definiție

Declanșarea funcției hipotalamo-hipofizo-gonadice la o vârstă precocă : înainte de 9 ani la băieți și de 8 ani la fete. Ea presupune secreție hormonală și gametogeneză.

Clasificare :

- Gn-RH pulsatil (de tip adult) :
 - frecvența crescută :
 - la bărbat – tumoră (hipotalamică posterioară, *tuber cinereum*) ;
 - la femeie – idiopatică.
 - maturizare sexuală armonioasă completă, cu gametogeneză.
- fără Gn-RH (prepubertar) :
 - testotoxicoză ;
 - sindromul Mc Cune-Albright ;
 - hipotiroidie primară.

Biologic :

- Gn-RH crescut ;
- FSH, LH crescut (valori pubertare) ;
- hormonii gonadici crescuți (valori pubertare).

Etiologie

Distrugerea factorului hipotalamic care inhibă până la pubertate, la om declanșarea secreției de Gn-RH (vezi subcapitolul „Pubertatea”).

Diagnostic diferențial :

- pseudopubertatea precocă ;
- pubertatea precocă parțială.

Tratament :

- cauzal ;
- inhibarea Gn-RH prin feedback ;
- medroxiprogesteron ;
- depo-Provera 150 mg/15-30 zile ;
- cyproteron acetat :
 - pentru receptorul androgenic ; L
- agonist Gn-RH :

- Buserelin;
- Triptorelin (Diphereline® – Ipsen).

Hipogonadismul hipogonadotrop pur (displazia olfacto-genitală, sindromul Kallmann-De Morsier) (vezi și capitolul „Gonadele”)

A fost descris prima dată în 1856 de Maestre de San Juan ; ulterior a fost descris de Kallmann și De Morsier.

Se caracterizează prin hipogonadism datorat absenței de Gn-RH și anosmie (absența congenitală a bulbilor olfactivi).

Frecvență :

- la bărbat – 1/10.000 ;
- la femeie de 57 de ori mai rar.

Transmitere :

- familială :
 - transmitere legată de :
 - cromozomul X sau ;
 - autosomal dominant ;
 - autosomal recesiv.
 - defect de localizare a genelor pe cromozomi – o translocatie între cromozomul 7 și 12 (autosomal dominantă) ;
 - un rearanjament între cromozomii – 3, 9, 12, 13, 15 și 21 ;
 - legat de cromozomul X, o deleție a subsecvenței Xp 22. 3 = gena KAL.
- există și cazuri dobândite, posttraumatic.

Clinic :

- status eunucoidal spre 20 de ani ;
- testicule cu volum redus, dure ;
- azoospermie ;
- impuberism ;
- ginecomastie ;
- la femeie : amenoree primară, ovare hipoplazice, uter, trompe, vulvă de aspect infantil, absența glandelor mamare (absența impregnării estroprogestative).

Biologic :

- Gn-RH nul ;
- FSH, LH scăzuți ;
- stimularea cu Gn-RH duce la răspuns hipofizar și gonadal.

Tratament :

- Gn-RH – spray – pulsatil/90 min. ;
- analogi Gn-RH.

Sindromul adipozo-genital (Babinski-Fröhlich)**Clinic :**

- obezitate ;
- hipogonadism dobândit : tumoral, meningoencefalită.

Peripubertar :

- la bărbat :
 - penis infantil, în buton ascuns în cuta grăsoasă abdominală ;
 - testicule mici, criptorhidici ;
 - pilozitate deficitară, voce subțire.
- la femeie :
 - amenoree primară, absența sexualizării secundare.
- la adult :
 - diminuarea funcției genitale, regresia caracterelor sexuale secundare ;
 - obezitate progresivă ;
 - sindrom tumoral = lezarea nucleului ventro-medial cu polifagie.

Tratament : cauzal.

Sindromul Lawrence-Moon

Este forma congenitală a sindromului adipozo-genital datorat unei mutații genice.

Clinic :

- obezitate ;
- hipogonadism ;
- sindactilie/polidactilie ;
- retinită pigmentară ;
- debilitate mintală.

Tratament :

Regim alimentar, corecție chirurgicală a anomaliilor degetelor. terapie simptomatică.

TIROIDA

Eusebie Zbranca, Bogdan Gălușcă, Voichița Mogoș

Date importante

- 1543 – Vesalius descrie glanda tiroidă.
- 1606 – Paracelsus face legătura între cretinism și glanda tiroidă.
- Wharton (Thomas) (1614-1673) dă numele glandei după termenul grec „thureos” (scut, „shield”) și consideră că ea are rolul de a da mai multă frumusețe gâtului, în special la femeie.
- Descrierea hipertiroidismului – Parry (1786), Flajani (1808), Graves (1835), Basedow (1840), Moebius (1886), Plummer (1913 – adenomul toxic), Adams, Purves, Mc Kenzie (1956 – imunoglobuline tirostimulante – LATS).
- Descrierea hipotiroidismului – Paracelsus (1606), Gull (1873), Ord (1878), Reverdin (1882), Kocher (1883), Murray (1891).
- Descoperirea iodului drept constituent al glandei tiroide și descoperirea hormonilor tiroidieni – Baumann (1896 – iodul este un constituent al tiroidei), Kendall (1914 – purifică și cristalizează tiroxina), Harington (1926 – constituția chimică a tiroxinei), Gross, Pitt-Rivers și, în același timp, Roche, Michel, Lissitky (1952 – descoperirea triiodotironinei).
- Iodul – cauză și tratament (profilaxie) pentru gușă – Coindet (1820), Boussingault (1833), Chatin (1852), Marine și Lenhart (1910), Marine și Kimball (1917).
- 1899 – Oswald – izolarea tireoglobulinei.
- 1927 – Smith – TSH în hipofiză.
- 1970 – Guillemin și Schally – TRH (izolare și sinteză).
- Descrierea altor substanțe gușogene: Chesney, Clawson, Webster (1928), Astwood (1942).
- Consumul de oxigen și metabolismul bazal modificate în distiroidii – Magnus-Levy (1895), Aub, Dubois, Benedict, Harris (1918).
- 1940 – Hertz, Roberts, Means, Evans – introducerea iodului radioactiv în evaluarea clinică a funcției tiroidiene.
- 1942 – Hamilton și Lawrence – iodul radioactiv în terapeutică.
- 1956 – Roitt, Doniach, Campbel, Hudson – anticorpii antitiroidieni.
- 1929 – Parhon și soții Derevici – corpusculul post-branhial (echivalentul celulelor parafoliculare C ale tiroidei) produce o substanță hipocalcemiantă.
- 1962 – Coop – izolarea calcitoninei.
- 1963 – Hirsch – originea tiroidiană a calcitoninei la mamifere.

Enigme ale glandei tiroide (Schreiber, *The Thyroid Gland*, 1996, Merck)

1. „Tiroida este (sau a fost) o parte a sistemului gastrointestinal. Este un caracter filo-și ontogenetic. Stomacul și glandele salivare mai păstrează și la om proprietatea de a acumula iod. De ce? ...”
2. „Tiroxina (T_4) este un prohormon. Tireoglobulina este un preprohormon. T_3 este adevăratul hormon activ. Transformarea T_4 în T_3 este unul din mijloacele adaptative ale organismului. T_3 este de asemenea inactivat. Sunt încă neînțelese unele dintre mecanismele diverselor tipuri de triiodare cu activare sau inactivare.”
3. „De ce T_4 și T_3 acționează ca și hormonii steroizi? Deși sunt derivați acidoaminați, ei nu acționează prin mecanismul receptorilor membranari (cAMP și alți mesageri secunzi), ci ca și steroizii, prin mecanism nuclear. De ce? ...”
4. „Hormonii tiroidieni induc catabolism prin stimularea proteoanabolismului. Coada mormolocului dispare (catabolism) când hormonii tiroidieni stimulează metamorfoza spre broască. Creierul uman are nevoie pentru dezvoltare de hormoni tiroidieni (efect anabolic). Sunt anabolici stimulând sinteza proteică a enzimelor catabolizante.”
„Induc distrucție osoasă. Stimulează producerea de calcitonină. Calcitonina este un antagonist al parathormonului. Poate și al T_3 ? ”
5. „Glanda tiroidă este privilegiată imunologic. În sens negativ ! Mecanismele autoimune pot duce fie la hipotiroidie, fie la hipertiroidie (vezi tiroiditele autoimune, hipotiroidia și boala Graves-Basedow). Procesele patologice sunt mai frecvente decât pentru alte glande, suprarenala de exemplu. De ce? ...”
6. „Mutațiile receptorului TSH. Mutațiile receptorului TSH pot da atât hipotiroidie (rezistență la TSH), cât și tireotoxicoză (vezi adenomul toxic). A șasea enigmă începe să fie explicată...”
7. „Dependența tiroidei de mediu (aportul iodat). Americanii au un aport iodat alimentar de cinci ori mai mare decât europenii. Deficitul iodat este mai mare în Europa Centrală și de Est. Coeficientul de inteligență ar putea depinde și de aportul iodat. Excesul de iod este de asemenea periculos. Poate favoriza apariția tiroiditelor. Deficitul de iod face ca tiroida să fie avidă pentru iod și explică mai marea captură a izotopilor de iod în caz de accident nuclear. Vezi Cernobilul. Enigma? Ce-i de făcut?
Numărul 7 este magic. Vezi cele 7 minuni ale lumii antice. Receptorul TSH are șapte domenii transmembranare. De ce șapte? ...”
8. „Pentru a nu rămâne la numere magice, să mai adăugăm totuși o enigmă. Urmărindu-se cohorte mari de bolnavi cu mixedem, tireotoxicoză și gușă netoxică, s-a notat o frecvență mai mare a diferitelor tipuri de cancer decât la populația generală. Deși riscul general de cancer este doar ușor crescut, riscul pentru unele localizări pare net mai mare. Riscul crește cu 2,1 la femeile hipotiroidiene, cu 2,5 la cele cu tireotoxicoză și cu 6,6 la cele cu gușă non-toxică. În ceea ce privește localizările, crește riscul de cancer renal la mixedematoase și tireotoxice de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori, de cancer vezical la mixedematoase de 1,5 ori și guși netoxice de 1,3 ori și de cancer al sistemului hematopoietic de 1,4 ori la mixedematoase și la fel la cele cu gușă non-toxică. Se știe că T_3 și T_4 influențează procesele metabolice, inclusiv metabolismul bazal și creșterea celulară. În plus, unele dintre bolile tiroidiene sunt tratate cu iod radioactiv. Sunt desigur factori care cresc riscul de cancer. Poate sunt și alții? Este încă o enigmă.”
(A. Mellemegaard *et al.*, *Thyroid*, 1998).

Date de embriologie, anatomie și fiziologie

Embriologie

Tiroida, cu excepția celulelor sale parafoliculare, este *de origine endoblastică*.

săptămâna 3	Tiroida fetală apare în săptămâna a 3-a printr-o îngroșare a planșeului intestinului faringian, la embrionul de 3,5-4 cm. Zona tiroidiană mediană se înfundă în mezoblast și descinde până la nivelul cartilajului tiroid.
săptămâna 7	Ajunge la sediul său normal în fața traheei în săptămâna a 7-a. Canalul (ductul) tireoglos se separă la jumătate. Partea inferioară reprezintă lobul piramidal al tiroidei. Partea superioară dispare sau rămâne uneori sub formă de țesut tiroidian la baza limbii. Uneori, de-a lungul ductului pot persista fragmente care se pot transforma chistic (chisturi de canal tireoglos).
săptămâna 8	În săptămâna a 8-a : apar primele vase tiroidiene.
săptămâna 10	Coloidul apare în glanda fetală în săptămâna a 10-a la embrionul de 60 cm. Se stochează deja hormoni tiroidieni și tiroida este acum funcțională.
săptămâna 12	La 12 săptămâni tiroida este complet formată și funcțională. Celulele parafoliculare C migrează din creasta neurală (<i>origine ectodermică</i>) în corpusculul post-branhial, dezvoltat din a 5-a pungă branhială, aceasta încorporându-se la mamifere tiroidei.

La păsări, corpusculii post-branhiali rămân ca organe (glande) separate. Parhon și soții Derevici au arătat, în 1929, că aceste organe secretă un factor hipocalcemiant. Extirparea lor determină hipercalcemie la puiul de găină. În săptămânile 5-6 se dezvoltă paratiroidele din pungile 3-4 branhiale. Migrează în zona tiroidei. Timusul se dezvoltă tot din pungea a 3-a branhială.

Consecințe practice

1. Anomalii în raport cu embriogeneza (figura 20) :

- de formă :
 - hipotrofia sau absența unui lob ;
 - absența istmului ;
 - existența lobului piramidal (piramida Lallouette) mic sau dublu.
- ectopii :
 - tiroidă linguală ;
 - tiroidă cervicală (suprahioidiană, deasupra sediului normal) ;
 - țesut tiroidian ectopic între baza limbii și sediul cervical obișnuit al tiroidei.

2. Importanța evitării administrării la femeia gravidă de substanțe care ar putea afecta tiroida fătului :

După săptămâna a 3-a și mai ales după săptămânile 7-10 de viață intrauterină este prohibită administrarea de iod radioactiv atât în scop explorator, cât și terapeutic.

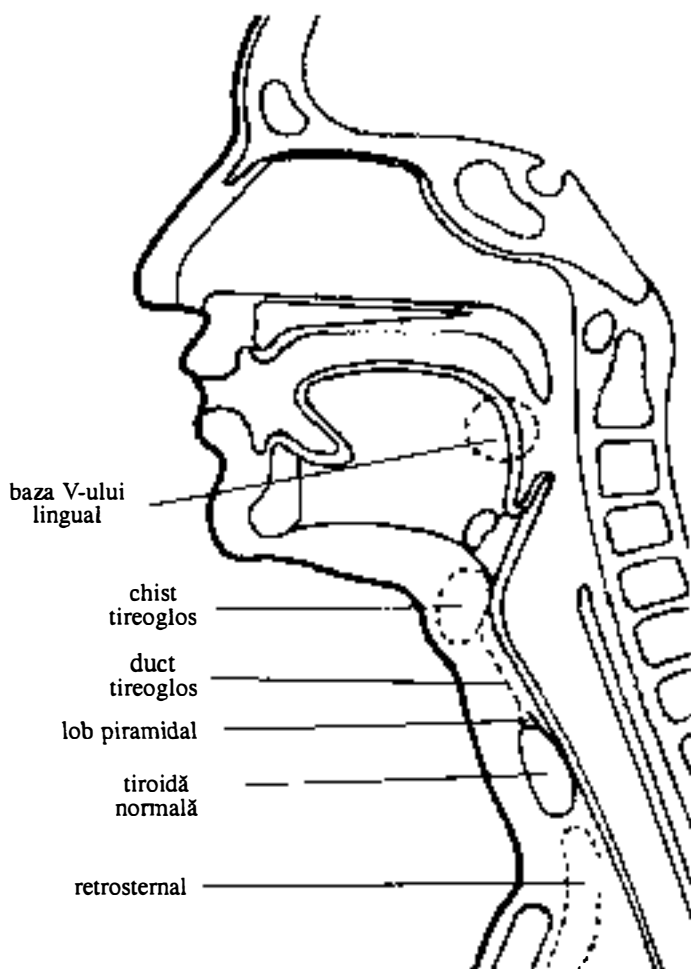


Figura 20. Dezvoltarea embriologică a tiroidei. Sediul normal și localizarea posibilă a țesutului tiroidian ectopic (după Besser, 1994)

Anatomie

- greutatea medie a glandei este de 20-30 g ; la nou-născut greutatea este de 2 g ;
- are forma literei H, cu 2 lobi și istm ;
- lobul drept este de obicei mai mare ;
- corespunde primelor inele traheale :
 - inelelor 3-4 : poziție joasă ;
 - inelelor 1-2 și cartilajului cricoid : poziție înaltă ;
 - inelelor 2-3 : poziție medie (cea mai frecventă).
- raportată coloanei vertebrale, tiroida corespunde vertebrelor 5-7 cervicale și primei vertebre toracice ;

- fiecare lob măsoară 2,5-4 cm în lungime, 1,5-2 cm în lăţime şi 1,5 cm în grosime ;
- volumul tiroidian la copii (determinat ecografic) variază în funcţie de sex şi vârstă. La adult, volumul mediu este de 25 ml la bărbat şi 18 ml la femeie. La copii, volumul tiroidian în ml (copii şcolari din Europa - Merck - acţiunea Thyromobil) este :

Vârsta (ani)	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Băieţi	5,4	5,7	6,1	6,8	7,8	9	10,4	12	13,9	16
Fete	4,9	6,3	6,7	8	9,3	9,8	11,7	13,8	14,9	15,6

- după alte studii (inclusiv experienţa Clinicii Endocrinologice din Iaşi), volumele normale sunt mai mici (figura 21) :

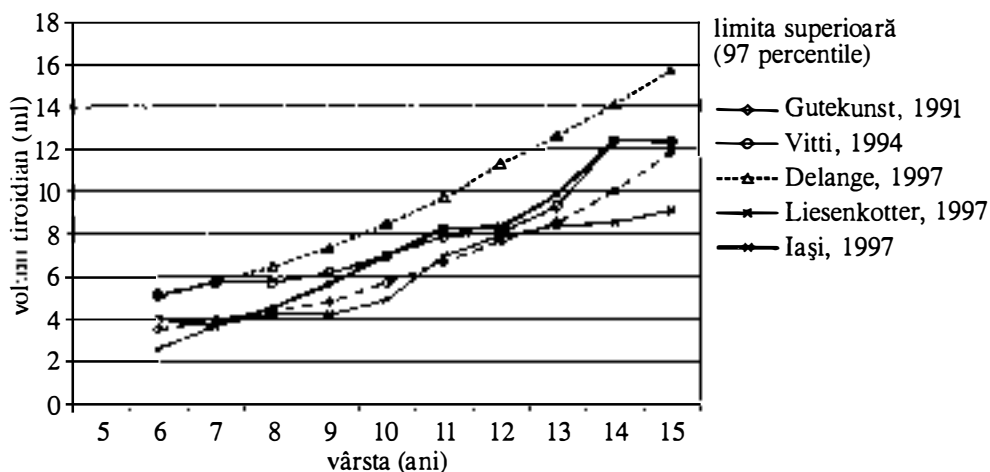


Figura 21. Volumul tiroidian mediu la copil – valori comparative

- suprafața medială a glandei este în contact strâns cu laringele și traheea. Suprafața posterolaterală este în contact cu esofagul și pachetele neurovasculare ale gâtului. Anterior, tiroida este separată de mușchii sternotiroidieni prin fascia pretraheală. Este învelită de o capsulă conjunctivă. Mici fragmente aberante de țesut tiroidian se găsesc uneori în afara capsulei („glande tiroide accesorii”), în special de-a lungul ductului tireoglos obliterat, dar și lateral, inclusiv în mușchi ;
- vascularizația este asigurată de arterele tiroidiene superioare (din carotida externă) și inferioare (din trunchiul tiro-cervical). Uneori există o arteră tiroidiană ima (din crosa aortei sau trunchiul brahiocervical). Drenajul venos se face prin venele tiroidiene, jugulara externă, trunchiul tiro-linguo-facial. Limfaticele drenează în special în ganglionii limfatici jugulari interni ;
- o secțiune transversală a gâtului la nivelul istmului tiroidian arată relațiile tiroidei cu traheea, esofagul, carotida, vena jugulară, nervul recurent, vagul, mușchii sternocleidomastoidian, sternohioidian, sternotiroidian, mușchiul lung al gâtului (figura 22).

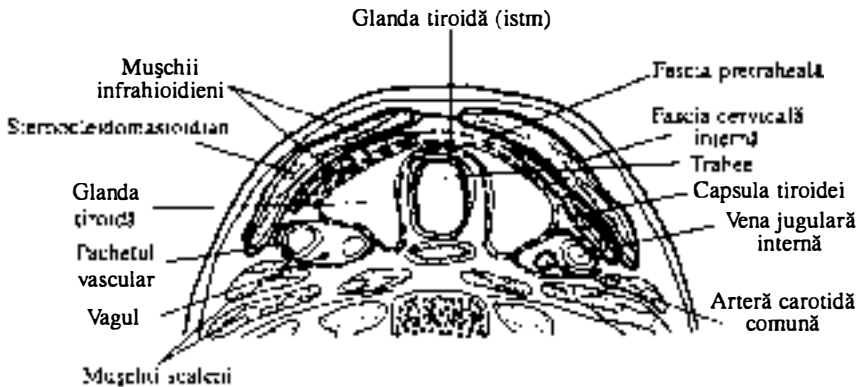


Figura 22. Secțiune transversală a gâtului la nivelul istmului tiroidian relevând rapoartele anatomice ale glandei tiroide (după Klima, 1989)

In vivo, aceste relații normale, precum și unele raporturi anormale în cazul tiroidei mărite (gușă) pot fi analizate prin ultrasonografie, computertomografie sau imagine în rezonanță magnetică.

Histologic: elementul caracteristic este vezicula (foliculul) tiroidiană, având în centru coloidul, înconjurat de celule veziculare (foliculare, principale, tireocite). Prin baza lor sunt în raport cu capilarele, iar prin zona apicală cu coloidul, prin intermediul unor microvilozități. Foliculii activi au puțin coloid, iar cei inactivi, mult coloid. Ecografic, foliculii hiperactivi, cu talie mai mică, sunt hipoecogeni, iar cei hipoactivi, cu talie mai mare, hiperecogeni. Celulele C, parafoliculare, fac parte din sistemul APUD. Sunt argen-tafine, sunt mai mari și conțin granulații cu calcitonină. Reprezintă doar 0,1 % din masa celulelor tiroidiene și sunt grupate în treimea medie a fiecărui lob.

Hormonii tiroidieni

- produși în celulele epitelului folicular tiroidian: tiroxina (T_4), triiodotironina (T_3) și triiodotironina „inversă” (rT_3); sunt hormoni iodați (figura 17);
- produși în celulele parafoliculare: calcitonina. Nu are în structură iod.

Biosinteza hormonilor tiroidieni iodați presupune în primul rând producerea tireoglobulinei, precursorul și depozitarul hormonilor tiroidieni iodați. Tireoglobulina reprezintă aproximativ 75 % din greutatea tiroidei. Este o glicoproteină cu 10% reziduu glucidic și 90% peptidic (123 reziduuri de tirozină). Se sintetizează în tireocit, este iodată la polul apical al celulei și trece apoi în coloidul lumenului folicular.

Sinteza propriu-zisă a hormonilor tiroidieni iodați parcurge mai multe etape (figurile 22 și 23a):

- transportul selectiv și activ al iodului (I) din plasmă în celulele tiroidiene (captarea).* Iodul pătrunde în celulă printr-un mecanism activ (pompa de iodură). Este necesară prezența unei proteine transportoare – simporter, transportor comun pentru mai multe

substanțe, în acest caz Na^+ și I^- . Mecanismul este prezent și în glandele salivare și stomac. Mai captează iod plexurile coroide, placenta, glandele mamare. Pompa de iod este stimulată de TSH prin intermediul AMP ciclic. O serie de substanțe o pot bloca : excesul de iod, perclorații, tiocianații, dinitrofenolul, bromul ;

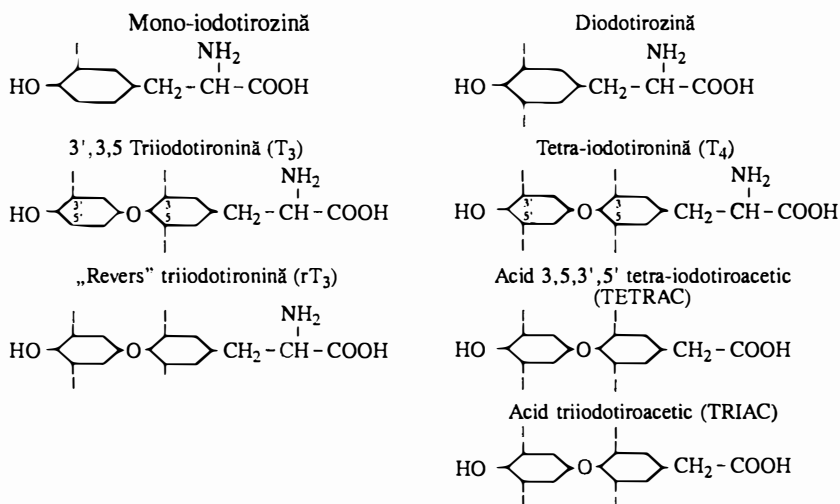


Figura 23a. Formulele structurale ale diverselor iodotironine și ale analogilor lor structurali

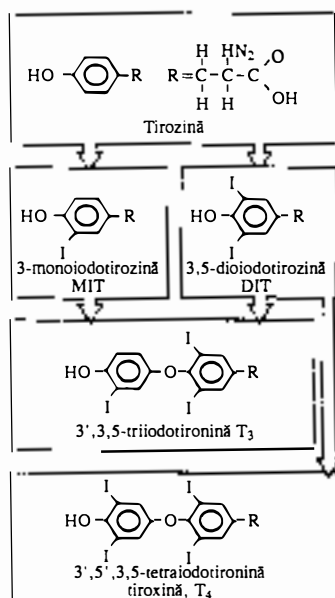


Figura 23b. Biosinteza hormonilor tiroidieni (iodotirozine, iodotironine) (după Besser, 1994)

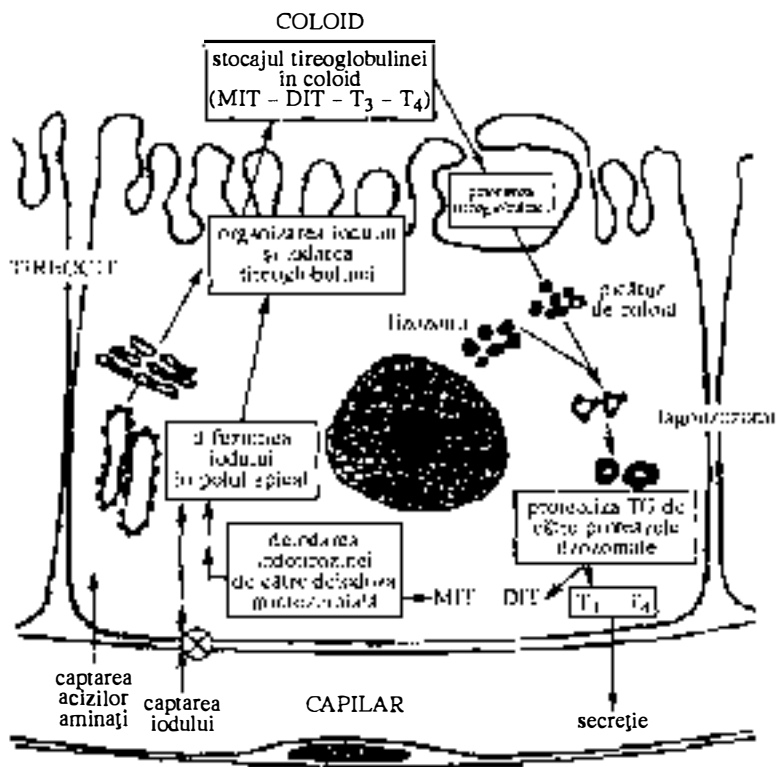


Figura 24. Sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni

- b) *oxidarea I* – în iod elementar (I_2) capabil să iodeze reziduurile tirozil din tireoglobulină (organificare). Procesul este datorat unei peroxidaze și unui grup de enzime conținând NADPH – oxidază generatoare de H_2O_2 . Se formează MIT și DIT. Procesul este stimulat de TSH și blocat de antitiroidiene de sinteză (derivații de imidazol și tiouracil), PAS (acidul paraaminosalicilic), litiu (Li), rezorcinol, unele sulfamide;
- c) *cuplarea iodotirozinelor* (condensare oxidativă), MIT și DIT și formarea iodotirozinelor T_3 , T_4 , rT_3 . Necesită prezența peroxidazei și H_2O_2 : TSH-ul stimulează procesul. Propiltiouracilul are efect inhibitor. De asemenea, excesul de iod;
- d) *proteoliza tireoglobulinei (Tg) și secreția hormonilor tiroidieni* se fac sub influența unor enzime proteolitice (proteaze, endopeptidaze, glicozid-hidrolaze, fosfataze etc.) lizozomale. Se eliberează T_3 , T_4 , MIT, DIT, fragmente peptidice și aminoacizi. Hormonii tiroidieni trec în circulație, iar MIT, DIT vor fi deiodate. Proteoliza tireoglobulinei este stimulat de TSH și inhibată de excesul de iod, litiu. O cantitate mică de Tg trece în circulație în mod fiziologic.
- e) *deiodarea MIT și DIT* intratiroidiană necuplate se face printr-o enzimă (deiodază) NADPH-dependentă. Iodul rezultat este refolosit pentru sinteza hormonală. Procesul este stimulat de TSH și blocat de propiltiouracil, imidazol.

Tiroida produce zilnic 60-80 μg T_4 și 7-12 μg T_3 . Circa 20-25% din T_3 provine din dehalogenarea T_4 în țesuturi.

Hormonii tiroidieni iodați în circulație sunt liberi (*Free-F*) sau legați de proteine transportoare. Fracția liberă pentru T_4 (FT_4) este de 0,03 %, iar pentru T_3 (FT_3) de circa 0,3 % din totalul hormonilor circulanți. Proteinele transportoare sunt : TBG (globulină), care leagă circa 75 % dintre hormoni, TBPA (prealbumină), care leagă 15 % și TBA (albumină), cu un procent de legare de 10 %. Există un echilibru dinamic continuu între fracția legată și cea liberă, între nivelul transformării T_4 în T_3 sau T_3 în rT_3 . Semivita, activitatea, cantitatea și mijloacele adaptative fac ca T_3 și T_4 să fie responsabile fiecare de 50 % din activitatea metabolică a hormonilor tiroidieni.

Reglarea tiroidei este asigurată de TRH, TSH (morfogeneză și toate etapele biosintezei hormonilor iodați), feedback (FT_3 , FT_4), iod.

Deficitul de iod (vezi IDD) reduce conținutul de iod intratiroidian, crește raportul MIT/DIT, T_3/T_4 , scade secreția de T_4 și crește TSH-ul. Aceste fenomene, împreună cu mărirea volumului glandei (gușă), reprezintă mijloace adaptative.

Excesul de iod duce inițial la o creștere a organificării până la un punct critic. De la acest nivel apare o inhibiție a acestuia și o scădere a hormonogenezei (efect Wolff-Chaikoff). Explicația fenomenului ar fi o inhibiție a generării H_2O_2 de către conținutul mare intratiroidian de I-. Procesul este tranzitoriu. În cazul tiroidei normale apare un mecanism de „scăpare” („escape”) față de efectul iodului. „Scăparea” se produce prin inhibiția captării (*trapping*) I- cu reducerea sa intratiroidiană, permițând hormonogenezei să se desfășoare normal. Când glanda nu este capabilă de adaptare (tiroidită autoimună, dishormonogeneză), apare hipotiroidia indusă de iod. La alți bolnavi, iodul în exces induce hipertiroidie („Iod Basedow”) : la bolnavii cu boală Graves-Basedow latentă, la cei cu guși nodulare sau chiar cu tiroide aparent normale.

Alți factori reglatori : somatostatina, dopamina estradiolul, VIP (*vasointestinal peptid*), NPY (*neuropeptid Y*), ANF (factor natriuretic atrial), noradrenalina, EGF (*epidermal growth factor*), IGF (*insuline-like growth factor*), TNF (*tumour necrosis factor*), citokinele.

Efectele intracelulare ale hormonilor tiroidieni sunt complexe. T_4 este deiodată în celulele receptoare ducând la formarea fie a T_3 (cu ajutorul 5' monodeiodinazei), fie a rT_3 (cu ajutorul 5 monodeiodinazei). Rezultă prin acest mecanism aproximativ 40 μg T_3 și 30 μg rT_3 .

T_3 este hormonul activ. Acesta se fixează pe o proteină de transport și apoi migrează în citozol spre nucleul celular în care pătrunde. Aici se fixează pe un receptor, reglând sinteza proteică. Există receptori nucleari în toate celulele din organism. În timp ce pentru ansamblul celulelor T_3 este hormonul activ, pentru celula tireotropă activ este și T_4 . În unele afecțiuni grave se produce preferențial rT_3 , ca mijloc adaptativ (sindromul de T_3 scăzut).

Consecințele metabolice ale acțiunilor celulare ale hormonilor tiroidieni sunt :

- accelerarea sintezei majorității proteinelor enzimatică care explică creșterea consumului de oxigen și calorigenezei, creșterea glicolizei, dar și a glicogenezei, creșterea lipogenezei și lipolizei ;
- reprimarea unor enzime : inosin – monofosfat dehidrogenază, enzimă ce controlează sinteza TSH ;
- acțiune facilitantă asupra sistemului nervos simpatic (există o acțiune β -stimulantă a T_3 pe ansamblul receptorilor de acest tip).

Din aceste acțiuni rezultă *efectele asupra diverselor viscere, aparate și sisteme* :

- *efect morfogenetic* : maturarea SNC, procesul de creștere, de osificare și maturare osoasă etc. ;
- *aparatur cardiovascular* : cu tahicardie, debit cardiac crescut, tahiaritmie în hiperfuncție și bradicardie, debit scăzut, blocuri atrio-ventriculare, în hipofuncție ;
- *mușchi* : cu manifestări miasteniforme și decontractie rapidă în hipertiroidie, mio-tonie, crampe, decontractie lentă în hipotiroidie ;
- *sistem nervos* : cu hiperexcitabilitate, agresivitate, nervozitate, stări confuzive, „nebulie” în tireotxicoză, apatie, lentoare ideativă, depresie în hipotiroidie ;
- *tub digestiv* : cu tranzit accelerat (scaune frecvente) în hipertiroidie și constipație în hipotiroidie ;
- *hematopoieză* : cu leuco- și neutropenie, trombocitopenie în hipertiroidie, anemie normo- sau macrocitară, normo- sau hipocromă, majorată eventual de hemodiluție în hipotiroidie ;
- *termogeneză* : cu hypersudorație, sete, termofobie, extremități calde în hipertiroidie, frilozitate, hipotermie în hipotiroidie ;
- *tegumente și fanere* : tegumente calde, fine, umede, albire precoce a părului în hipertiroidie, tegumente infiltrate (mixedem), aspre, palid-gălbui (carotenodermie), păr aspru, uscat în hipotiroidie ;
- *sistem osos* : cu *turnover* accelerat, ducând la osteoporoză și hipercalcemie în hipertiroidie, cu încetinirea osificării și hipercondensare diafizară în hipotiroidie.

Degradarea (catabolismul) hormonilor tiroidieni iodați are loc în ficat, rinichi și multe alte organe prin :

- *conjugare* : în ficat, T_3 și T_4 sunt conjugați cu acid glicuronic sau sulfuric, intrând în ciclul entero-hepatic. T_3 se reabsoarbe 100%, iar T_4 doar 50% ;
- *deiodare* : circa 3/4 din T_4 se transformă în T_3 și rT_3 prin 5' deiodază (două tipuri) și, respectiv, 5 deiodază. Tipul 1 de 5' deiodază se găsește în ficat, mușchi, rinichi, iar tipul 2 în creier, hipofiză, țesut adipos, placentă. Tipul 1 este inhibat de propiltiouracil și acidul iopanoic. T_3 se deiodează în DIT, respectiv MIT, în special în ficat (deiodare în trepte : $T_4 \rightarrow T_3 \rightarrow DIT \rightarrow MIT \rightarrow$ tironină – T_0). Iodul rezultat din deiodare, ajuns în plasmă, poate fi recaptat de tiroidă. Deiodarea în 5' sau 5 reprezintă un fenomen adaptativ. Foamea, inaniția, bolile consumptive deviază transformarea T_4 în T_3 spre rT_3 . Frigul stimulează transformarea T_4 în T_3 ;
- *decarboxilare* : duce la formarea de produși biologic inactivi (tiroxinamină) ;
- *dezaminare* : duce la obținerea de produși ai acidului acetic (TETRAC – acidul tetraiodacetic și TRIAC – acidul triiodoacetic). Ambii mai au oarecare activitate biologică, putând fi folosiți în terapeutică, inclusiv în restabilirea feedbackului hipofizo-tiroidian.

Particularități ale funcției tiroidiene în funcție de vârstă și starea fiziologică

- *fetus* (vezi și embriologie). Spre săptămânile 18-22, TSH-ul fetal crește brusc, urmat de T_4 și FT_4 , fără relație cu hormonemia maternă. La termen, FT_4 este mai crescut la copil decât la mamă. T_3 fetal rămâne scăzut înainte de săptămâna 30 și crește apoi până la naștere. Conversia T_4 se face preferențial în rT_3 ;
- *nou-născut* : imediat după naștere, TSH crește de aproximativ 10 ori (în primele 30 min). Cresc T_4 și FT_4 . Creșterea T_3 pare independentă de TSH ;

- *femeia gravidă* : crește sinteza hepatică a TBG, crește hormonemia totală. FT_4 și FT_3 variază între limite normale, dar se notează o ușoară ascensiune a lor în primele 5 săptămâni și apoi o reducere până la naștere. TSH-ul scade în primele 7 săptămâni în relație cu creșterea HCG, apoi crește până la naștere. Excreția urinară a iodurilor este crescută. Volumul tiroidian crește în cursul sarcinii, efect vizibil mai ales în zonele de carență iodată ;
- *vârstnici* : *clearance*-ul metabolic al T_4 se reduce, semivita T_4 se prelungește. T_4 și FT_4 scad față de adulții tineri. Crește ușor rT_3 . Variațiile T_3 par totuși a fi în raport cu stările patologice și nutriția mai curând decât cu senescența propriu-zisă. Scade receptivitatea receptorilor specifici pentru hormonii tiroidieni.

Noțiuni de farmacologie

Hormoni tiroidieni : tiroxina și triiodotironina.

Hormonii tiroidieni secretați în regnul animal (tiroxina naturală și derivații săi) au un atom de carbon asimetric, fiind izomeri levogiri (LT_4 și LT_3). DT_4 (dextrotiroxina) este un produs de sinteză cu activitate biologică mult inferioară formei levogire (LT_4).

Preparate disponibile în România :

- tiroidă : comprimate 45 mg : forte – 224 mg (75-80% T_4 și 20-25% T_3) (Biofarm – România) ;
- LT_4 :
 - L-thyroxin (Henning – Germania) ;
 - Euthyrox (Merck – Germania) ;
 - L-thyroxin (Berlin-Chemie – Germania) ;
 - Thyro 4 (Faran – Grecia) ;
 - Thyrax Dautab (Organon – Olanda).
- LT_3 :
 - Tiroton – comprimate 20 mg (Biofarm – România).
- combinații LT_3 + LT_4 :
 - Thyreotom (40 μg T_4 + 0,1 μg T_3) (VEB Berlin – Germania) ;
 - Thyreotom forte (120 μg T_4 + 30 μg LT_3) (Berlin-Chemie – Germania) ;
 - Novothyral (75 μg T_4 + 15 μg T_3) (Merck – Germania).
- DT_4 :
 - Nadrotiron (2 μg /cp) ;
 - Iodthyrox (1 tb = 1.000 μg LT_4 + 130,8 μg IK) (Merck – Germania).
- preparate injectabile :
 - L – Thyroxin (Henning – Germania) (injectabil 500 μg)
 - Thyrotardin (injectabil 100 μg T_3) (Henning – Germania).

Antitiroidiene de sinteză :

- derivați de imidazol : metimazol (Philopharm – Germania), carbimazol (Remedica – Cipru), thiamazol, thyrozol (Merck – Germania), thycapzol (Gea – Danemarca) ;
- derivați de tiouree : metiltiouracil (Terapia – România), propiltiouracil.

Iodul și iodurile :

- iodura de potasiu (IK) –1 mg (Sicomed – România) – 30 mg, Iodid 100, Iodid 200 (preparate Merck), Iodetten 200 (Henning) ;
- soluția Lugol (Rp/iod metaloid 1 g, iodură de potasiu 2 g, apă distilată 20 ml) ;
- combinație I+LT₄ – Iodthyrox (Merck).

Evaluarea funcției tiroidiene

Examenul clinic atent și competent asigură o bună orientare a explorărilor paraclinice în vederea stabilirii diagnosticului și aplicării unei terapii adecvate în bolile tiroidiene. Anamneza și examenul clinic obiectiv pot fi cuantificate prin folosirea așa-numiților „indici clinici”, ajutor prețios mai ales medicului practician generalist mai puțin familiarizat cu bolile tiroidiene. Indicele „Newcastle” pentru hipertiroidie și „Billewicz” pentru hipotiroidie au fost cel mai frecvent utilizați. Reprezintă o sumă a cuantificării principalelor semne și simptome întâlnite în cele două situații. Cu cât un semn (simptom) este mai frecvent în bolile tiroidiene comparativ cu frecvența sa la eșantioane identice din populația generală, cu atât puterea de diagnostic este mai mare.

indexul Newcastle

Se acordă scoruri pozitive sau negative unor simptome și semne pentru a face o distincție între hiper- și eutiroidieni. Se dă astfel un punctaj pentru vârsta la care au început tulburările, pentru prezența sau absența unui factor psihologic precipitant, verificări frecvente, anxietate anticipatorie severă, creșterea apetitului, prezența gușii, a suflului tiroidian, exoftalmiei, retracției palpebrale, hiperkineziei, tremurăturilor și ritmului cardiac. Examinatorul trebuie să fie familiarizat cu folosirea testului, să știe să conducă interogatoriul. Pentru ușurarea examenului, autorii dau câteva precizări și indicații (exemplu de interogatoriu) :

- *vârsta subiectului*. Se va considera vârsta avută de bolnav la începutul tulburărilor pe care le acuză ;
- *factorul psihologic precipitant*. Știm că simptomele pe care le aveți pot fi cauzate de o supărare sau un șoc. Puteți să vă gândiți la o situație încordată sau supărare care ar fi provocat simptomele dumneavoastră (de exemplu, neliniștea provocată de o boală fizică de care suferiți. Sau o persoană apropiată, un necaz al unei rude sau prieten, supărări în privința banilor, incendii, schimbarea locuinței etc.) ?
- *verificări frecvente*. Înainte de apariția bolii v-ați verificat mult activitățile ? De exemplu, când ați încuiat ușa, aragazul etc. sau când ați avut de făcut socoteli, să întocmiți liste etc., ați revenit de obicei, de două sau trei ori, pentru a verifica dacă le-ați făcut în mod corespunzător ?
- *anxietate* (neliniște) pronunțată anticipatorie. Înainte de a vă îmbolnăvi vă indispuneți mult gândindu-vă la lucrurile care vi s-ar putea întâmpla în viitor ? De exemplu, dacă trebuia să faceți ceva important (să țineți o cuvântare în public, să susțineți un examen sau să vi se ia un interviu în ceea ce privește meseria pe care o profesăți, să faceți o

vizită obișnuită unui stomatolog sau altui medic etc.), vă făceați probleme în această privință cu câteva zile înainte de a avea loc respectivul eveniment?

- *apetit crescute*. Întrebarea „aveți poftă de mâncare?” se poate referi la faptul dacă apetitul este mai scăzut, normal sau excesiv;
- *tiroidă palpabilă*. Glanda să fie mărită considerabil, să fie vizibilă și palpabilă;
- *suflet tiroidian*. Se aude un sunet (murmur, zgomot) sistolic la nivelul istmului sau al lobilor tiroidei; nu dispăre prin compresiunea venei jugulare sau rotația capului. Este necesară o discretă apăsare a stetoscopului;

Tabelul 3. *Indexul Newcastle pentru diagnosticul clinic al hipertiroidiei*

Simptomul sau semnul	Gradul	Scorul
1. Vârsta pacientului la instalarea bolii	15-24 ani	0
	25-34 ani	+ 4
	35-44 ani	+ 8
	45-54 ani	+ 12
	55 și peste	+ 16
2. Factor psihologic precipitant	prezent	- 5
	absent	0
3. Verificări frecvente	prezent	- 3
	absent	0
4. Anxietate anticipatorie	prezent	- 3
	absent	0
5. Apetit crescut	prezent	+ 5
	absent	0
6. Gușă (tiroidă palpabilă)	prezent	+ 3
	absent	0
7. Suflu tiroidian	prezent	+ 18
	absent	0
8. Exoftalmie	prezent	+ 9
	absent	0
9. Retracție palpebrală	prezent	+ 2
	absent	0
10. Hiperkinezie	prezent	+ 4
	absent	0
11. Fine tremurături ale extremităților	prezent	+ 7
	absent	0
12. Puls (ritmul)	peste 90/min.	+ 16
	între 80-89/min.	+ 8
	sub 79/min.	0

Sursa: Gurney *et al.*, 1970.

Scor: -11 până la +23 = eutiroidie;
 +24 până la +39 = zonă nesigură;
 +40 până la +80 = hipertiroidie.

- *exoftalmia*. Atunci când se vede sclerotica între limbul corneei și pleoapa de jos cu privirea fixă înainte ;
- *retracția pleoapei*. Atunci când sclerotica se observă între limbul corneei și pleoapa de deasupra, cu privirea fixă înainte ; privirea trebuie să fie relaxată ;
- *hiperkinezie*. Mișcările de îmbrăcare și dezbrăcare trebuie să fie neobișnuit de rapide și repezite, dând impresia de acțiune repetată, risipă de energie și stângăcie. Combinația între rapiditatea și inexactitatea mișcării este cea care ne interesează aici ;
- *fine tremurături ale extremităților*. Pacientului i se cere să întindă mâna depărtând degetele, ținând ochii închiși ; se va observa un tremur ușor ;
- *ritmul pulsului*. Se numără pe minut, la sfârșitul consultației.

La sfârșit se face suma algebrică a scorurilor marcate. Dacă totalul este cuprins între -11 și +23, subiectul este considerat eutiroidian și nu mai este necesar să fie explorat prin teste paraclinice pentru presupusa boală tiroidiană. Scorurile între +24 și +39 marchează o zonă de dubiu. Acestor bolnavi trebuie să li se practice unul sau mai multe teste paraclinice, dintre cele expuse mai înainte. Între +40 și +80 indică siguranța hipertiroidiei. Eventualele explorări paraclinice pot fi practicate cu scopul de a avea un martor al evoluției clinice sub tratamentul ce va fi ales.

Indexul Billewicz

Se acordă, ca și în precedentul chestionar, scoruri pozitive sau negative pentru a se face distincție între eutiroidieni și hipotiroidieni. Și în acest caz, autorii dau o serie de indicații pentru facilitarea folosirii testului :

- *diminuarea transpirației*. Pacientul este întrebat dacă a observat o diminuare a sudorației atunci când se află într-o cameră încălzită ;
- *intoleranță la frig*. Aveți preferințe pentru o cameră caldă ? Folosiți îmbrăcăminte în plus ? Folosiți păături suplimentare ?
- *creșterea în greutate*. Aveți senzația că hainele v-au devenit strâmte ?
- *constipație*. Scaunul este normal ? Folosiți laxative ?
- *răgușeală*. Ați observat sau au observat alții schimbarea timbrului vocii în vorbire sau la cântat ?
- *surditate*. Ați observat o diminuare a acuității auditive, o scădere progresivă a auzului ?
- *mișcări lente*. Bolnavul este observat în timpul scoaterii și îmbrăcării unei haine cu nasturi ;
- *piele aspră*. Medicul examinează mâinile, antebrățele, coatele, caută asprimi și îngroșări ale pielii ;
- *piele rece*. Se compară temperatura mâinii bolnavului cu a examinatorului ;
- *edem periorbital*. Acesta trebuie să acopere proeminența malarului ;
- *ritmul pulsului*. Se numără pulsul timp de 1 minut ;
- *reflexul achilian*. Se apreciază clinic, așezând bolnavul cu mâinile pe speteaza acestuia. Se percută tendonul lui Achile și se urmărește rapiditatea de mișcare a piciorului. Se face și aici suma algebrică a scorurilor marcate. Când totalul se situează sub -30, subiectul este singur eutiroidian. Între -29 și +19 este zona de dubiu, bolnavii cuprinși în această limită necesitând o explorare prin unul sau mai multe teste paraclinice. Scorurile peste +20 indică siguranța hipotiroidiei. Explorările paraclinice nu sunt necesare decât pentru a avea un martor cuantificabil al evoluției în urma terapiei instituite.

Tabelul 4. *Indexul Billewicz pentru diagnosticul clinic al hipotiroidiei*

Simptomul sau semnul	Grad	Scor
1. Diminuarea transpirației	prezent	+ 6
	absent	- 2
2. Piele uscată	prezent	+ 3
	absent	- 6
3. Intoleranță la frig	prezent	+ 4
	absent	- 5
4. Creșterea în greutate	absent	+ 1
	prezent	- 1
5. Constipație	absent	+ 2
	prezent	- 1
6. Răgușeala (schimbarea timbrului vocii)	absent	+ 5
	prezent	- 6
7. Parestezii	absent	+ 5
	prezent	- 4
8. Surzenie (diminuarea acuității auditive)	absent	+ 2
	prezent	0
9. Lentoare în mișcări	absent	+ 11
	prezent	- 3
10. Piele aspră	absent	+ 7
	prezent	- 7
11. Piele rece	absent	+ 3
	prezent	- 2
12. Edem periorbital	absent	+ 4
	prezent	- 6
13. Puls	sub 75/'	+ 4
	peste 60/'	- 4
14. Reflexul achilian	reflex lent sau absent	+ 15
	reflex normal sau rapid	- 6

Sursa : Billewicz *et al.*, 1969.

Scor : sub -30 = eutiroidie ;
 -29 până la + 19 = zonă nesigură ;
 peste +20 = hipotiroidie.

1. Imaginerie :

Radiografia simplă a gâtului – utilă în cercetarea tulburărilor de compresiune, calcificărilor.

Ecografia – metodă indispensabilă clinicianului. Permite măsurarea volumului tiroi-
 dian, studiul raportului tiroidei cu structurile anatomice cervicale, modificările nodulare
 tiroidiene, aprecierea stării funcționale tiroidiene etc. Ținând cont de importanța actuală

a ecografiei tiroidiene, considerăm util să insistăm asupra datelor normale. Glanda tiroidă, bine delimitată, se situează lângă trahee, în spatele mușchilor gâtului. La partea sa externă are rapoarte cu carotida și vena jugulară internă.

Pe secțiunile transversale ecografice tipice se observă diversele structuri anatomice :

- pielea hiperecogenă ;
- mușchii anteriori ai gâtului sub formă de structuri hipocogene cu orientări laterale ;
- diversele septuri musculare ;
- traheea, în situație mediană și anterioară, apărând sub forma unui arc hiperecogen cu con de umbră posterior ;
- de cele două părți și în spatele mușchilor hipocogeni ai gâtului se găsește tiroida, cu ecogenitatea sa omogenă ;
- de o parte și de alta a celor doi lobi tiroidieni se evidențiază carotida și vena jugulară internă ;
- în spatele tiroidei se poate individualiza uneori mușchiul lung al gâtului.

Pe secțiunile longitudinale se notează :

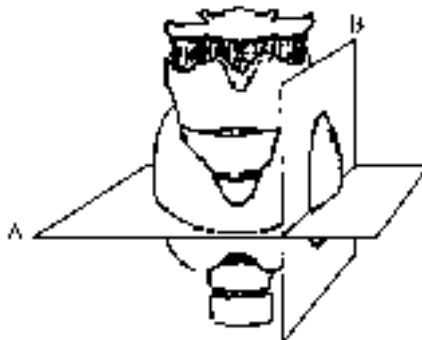
- în spatele tiroidei, apofizele transverse ale vertebrelor cervicale ;
- în partea internă se recunoaște, în special când istmul este gros, traheea cu inelele sale cartilaginoase.

Părțile retrosternale ale unei guși nu pot fi vizualizate complet. Există indici ecografici evocatori :

- imposibilitatea delimitării unui lob tiroidian în partea sa inferioară în secțiune transversală ;
- porțiuni din tiroidă invizibile în repaus devin vizibile ecografic în timpul mișcării de deglutiție.

Trebuie precizat totuși că examenul cel mai util pentru gușa retrosternală (mediastinală) rămâne scintigrafia.

Volumul tiroidian se poate calcula prin diverse formule. Folosim formula pentru calculul unui elipsoid de rotație, adăugând un factor de corecție. Se înmulțește lățimea (a) cu lungimea (b) și grosimea (c) ale fiecărui lob cu 0,53 (factor de corecție). $V = a \times b \times c \times 0,53$. Se face suma celor doi lobi (figura 25a). Volumul normal variază în funcție de sex și vârstă (vezi datele anatomice).



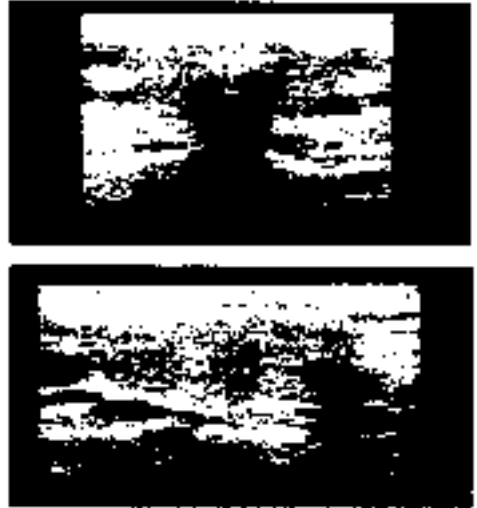
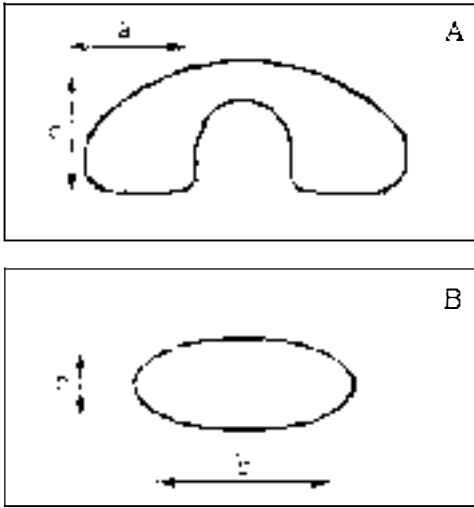


Figura 25a. *Calcularea volumului tiroidian (după Klima, 1989)*

a = lățimea
b = lungimea
c = grosimea



Figura 25b. *Nodul hipocogen*

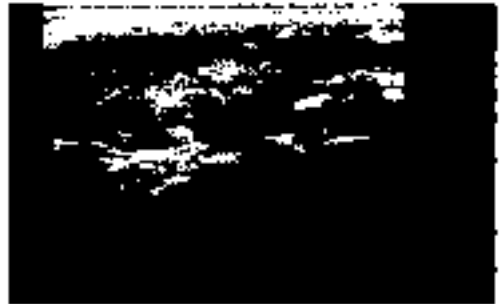


Figura 25c. *Nodul hiperecogen*

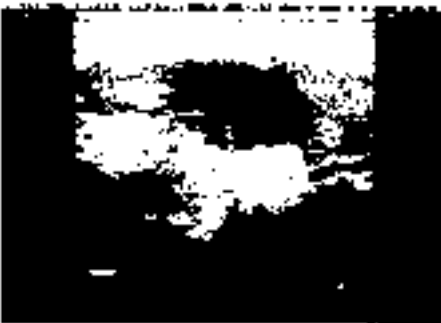


Figura 25d. *Chist cu întărire posterioară de ecouri*



Figura 25e. *Hipocogenitate difuză în procese tiroidiene autoimune*



Figura 26a. Scintigrama unei tiroide normale



Figura 26b. Scintigrama unui lob tiroidian unic



Figura 26c. Imagine scintigrafică de adenom toxic



Figura 26d. Scintigrama tiroidiană în boala Graves Basedow

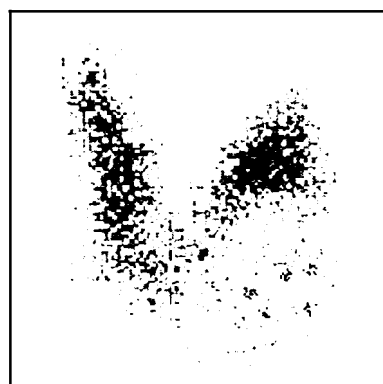


Figura 26e. Imagine scintigrafică de nodul „rece”

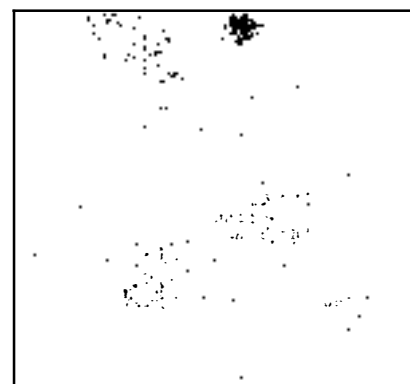


Figura 26f. Imagine scintigrafică de țesut tiroidian ectopic (tiroidă linguală)

Imagini din cazuistica Clinicii de Endocrinologie, realizate în
Laboratorul de Medicină Nucleară – prof. dr. V. Rusu

Starea de hiperfuncție tiroidiană (foliculi de talie mică) se traduce prin hipoeogenitate (figura 25b). Hipofuncția (folicul de talie mare) se obiectivează prin hiperecogenitate (figura 25c). Calcificările sunt hiperecogene și prezintă „conuri de umbră”. Chisturile sunt hipoeecogene sau anechoice, cu întărire de ecouri posterioare (figura 25d). Procesele inflamatorii, cele cu infiltrații limfoplasmocitare tiroidiene sunt hipoeecogene (figura 25e). Anomaliile anatomice sunt ușor de cercetat ecografic. Se pot descoperi tiroide ectopice, chisturi de canal tireoglos, agenezii de lob. Omogenitatea sau eterogenitatea ecografică sunt de asemenea elemente importante. Hipoeecogenitatea nodulară și semnele tumorale secundare (metastaze ganglionare, calcificări) orientează diagnosticul spre malignitate. Valoarea ecografiei crește atunci când clinicianul o execută el însuși și o integrează cu datele examenului clinic și ale altor explorări (ABC, scintigrafie).

Un element util evaluării ecostructurii, în special când examenul este repetat în dinamică, poate fi furnizat printr-o analiză informatizată a scării de gri („histiograma”) sau cu ajutorul unui aparat Doppler color care permite studierea vascularizației de ansamblu a tiroidei sau a unor leziuni.

- **Tomodensitometria (CT)** – utilă în precizarea raporturilor tiroidei (gușii) cu structurile vecine.
- **IRM** (image în rezonanță magnetică) : este de asemenea utilă precizării raporturilor tiroidei cu structurile vecine. Ca și CT, costul unui asemenea examen comparativ cu cel al ecografiei nu-l justifică decât în cazuri de excepție.
- **Scintigrafia tiroidiană** se realizează fie cu izotopi ai iodului (I^{131} , I^{123}), fie cu tehneci (Tc⁹⁹). Înregistrarea se face prin baleiaj mecanic liniar, fie prin gama-cameră. Interesul examenului scintigrafic se limitează numai la studiul nodulilor tiroidieni („calzi” și „reci”), al metastazelor neoplazice ganglionare sau la distanță, al anomaliilor de sediu ale tiroidei (figurile 26a, b, c, d, e, f) ; imagini din cazuistica Clinicii de Endocrinologie, realizate în Laboratorul de Medicină Nucleară – prof. dr. V. Rusu.
- **Fluorescența X** : este puțin utilizată. Se iradiază țesutul tiroidian cu raze gamma de americiu 241 care, în contact cu iodul stabil al glandei (I^{127}) induce o emisie de fluorescență X ce poate fi înregistrată. Este utilă în caz de sarcină și de supraîncărcare iodată.

2. Dozări hormonale

– *hormonii tiroidieni totali* :

- metode vechi :
 - dozajul chimic al I legat de proteine (PBI) ;
 - iodul extras din plasmă prin butanol (BEI) ;
 - dozarea prin radiocompetiție între T_4 endogen și T_4 marcat pentru situsurile de legătură a unei cantități constante de TBG.
- tehnici utilizate în prezent :
 - metode radioimunologice (RIA) ;
 - metode imunoenzimatice (IEA) ;
 - metode prin imunoluminescență (ILA) ;
 - imunochimioluminescență (ICLA) ;
 - fluorescență (IFA).

Valorile normale diferă ușor, după tehnica utilizată :

- T_4 total (TT_4) : 50-120 $\mu\text{g/l}$ (65-155 nmol/l) ;
- T_3 total (TT_3) : 0,9-2 $\mu\text{g/l}$ (1,15-3 nmol/l).
- **hormonii tiroidieni liberi (F) :**
 - metode utilizate :
 - indirecte : $T_3 \text{ RU } (T_3 \text{ resin uptake}) \text{ ITL} = TT_4 \times T_3 \text{U}$ (fixare T_3 pe TBG) sau prin măsurarea concentrației de TBG : $\text{ITL} = TT_4 \text{ (mg/l) / TBG (mg/l)}$;
 - directe : dializa de echilibru, ultrafiltrarea sau cromatografia pe Sephadex, „imunoextracția”, tehnici non-izotopice (IEA, ILA, ICLA, IFA).

Valorile normale variază după metoda folosită :

- FT_4 : 7,4-19,4 $\mu\text{g/l}$ (9,5-25 pmol/l) ;
- FT_3 : 2-6 $\mu\text{g/l}$ (3-9 pmol/l).

3. Markeri ai impregnării hormonale (răspunsuri ale țesuturilor și structurilor receptoare) :

- *metabolismul bazal* apreciază consumul de oxigen în unitatea de timp și raportat la suprafața corporală ; puțin utilizat în prezent. Crescut în hiper- și scăzut în hipotiroidie ;
- *pompele electrolitice ale globulului roșu, precum și ale altor celule (globule albe, mușchi)* nu au interes în practica clinică ;
- *colesterolul și alte fracții lipidice* sunt crescute în hipotiroidii și scăzute în hipertiroidii ;
- *studiul unor proteine sensibile la hormoni tiroidieni* : fibronectina, enzima de conversie a angiotensinei (EC), proteina de legătură a hormonilor sexuali (TeBG), osteocalcina, piridinolina și deoxidipiridinolina, mioglobina, hidroxiprolina, feritina, metil-histidina. În general, cresc în hiper- și scad în hipotiroidie ;
- *reflexograma achiliană* : alungită în hipo- și scurtată în hipertiroidie ;
- *enzimele musculare* (CPK, LDH) : cresc în hipo- și scad în hipertiroidii ;
- *timpii sistolici* determinați ECG sau ecocardiografic : scurtați în hiper- și alungiți în hipotiroidie ;
- *intervalul QKd* (aprecierea vitezei circulatorii) : scurtat în hipertiroidie și alungit în hipotiroidie ;
- *funcția diastolică ventriculară stângă* apreciată prin ecocardiografie Doppler – timpul de relaxare izovolumetrică, scurtat în hipertiroidii și alungit în hipotiroidii ;
- *determinări hematologice* : globulele albe, globulele roșii, trombocitele se modifică semnificativ în distiroidii. Hipertiroidie : microcitoză, policitemie, scăderea conținutului în hemoglobină, neutropenie, creșterea eozinofilelor și limfocitelor, reducerea trombocitelor. Hipotiroidie : macrocitoză, reducerea globulelor roșii.

4. Dozajul TSH : se poate face prin metode radioimune (RIA), imunoenzimatice (IEMA), imunofluorometrice (IFMA), imunochimolumetrice (ICLA). Valori normale : 0,1-0,4 mUI/l ca limită inferioară și 3,5-4,5 mUI/l ca limită superioară.

5. Dozarea tireoglobulinei (Tg) se face prin metode prin competiție radioimunologică, metode imunometrice (IRMA, ELISA). La normali, Tg nu depășește 30-40 ng/ml. Se folosește în special ca marker în cancerul tiroidian. Dispare după tratamentul corect al unui cancer (tiroidectomie totală și iradiere) și reapare în caz de recidivă locală sau la distanță.

6. Dozarea calcitoninei : se poate face prin metode biologice (efectul hipocalcemiant), RIA, IRMA. Valori normale : RIA, valori sub 250 pg/ml ; IRMA, valori normale sub 10 pg/ml. Răspunsul la administrarea de calciu sau pentagastrină este slab la subiectul normal și exagerat în cancerul celulelor parafoliculare.

7. Fixarea ^{131}I : se administrează 10-30 mCi ^{131}I și se măsoară captarea tiroidiană la 2-6-24 h. Testul este în prezent rezervat unor probe dinamice, explorării tulburărilor de hormonogeneză și estimării dozei terapeutice în caz de hipertiroidie.

8. Explorarea dinamică :

- *testul Werner* (frenare cu hormoni tiroidieni) permite aprecierea integrității feedbackului hormonal (pierdut în majoritatea formelor de tireotxicoză). Util în diagnosticul tireotxicozelor, tulburărilor de hormonosinteză, cercetarea gradului de autonomizare a nodulilor tiroidieni ;
- *testul Querido* (stimulare cu TSH) permite diferențierea dintre hipotiroiziile primare și secundare, precum și dovedirea existenței scintigrafice de țesut tiroidian inhibat în caz de adenom toxic ;
- *testul Studer-Wyss* (cu anti-tiroidiene de sinteză) permite aprecierea rezervei endogene de TSH. Are aceeași valoare ca și testul Querido în diagnosticul nodulilor tiroidieni hiperfuncționali ;
- *testul TRH* vizează stimularea TSH. Este util în diferențierea hipotiroiziilor secundare de cele terțiare, în diagnosticul tireotxicozelor (în general lipsă de răspuns) și hipotiroiziilor primare (răspuns exagerat).

9. Teste pentru explorarea tulburărilor de hormonogeneză :

- în caz de afectare a captării iodului (prima etapă a biosintezei) : lipsa captării ^{131}I ;
- în caz de tulburare de organificare (etapa a 2-a) : testul la perclorat pozitiv (administrarea sa la bolnavi cu acest tip de afecțiune face să cadă brusc curba de fixare a iodului radioactiv) ;
- în caz de afectare a cuplării (etapa a 3-a) : în sânge se găsesc, pe cromatografie, DIT și MIT în exces ;
- tulburarea proteolizei (etapa a 4-a) : apar iodoproteine anormale pe cromatografia serului ;
- tulburarea dehalogenării (etapa a 5-a) : administrarea de DIT marcat (D^{131}IT) și urmărirea eliminării sale urinare permit identificarea lipsei deiodazei.

10. Examenul scheletului este util atât în hiper-, cât și în hipotiroidie. Informațiile cele mai prețioase se obțin în studiul scheletului la copilul hipotiroidian. Studiul hărții de osificare tarso-carpo-epifizare confirmă întârzierea maturării scheletului. Se efectuează radiografii și se compară cu atlase ale maturării osoase normale.

În *hipotiroidia infantilă* se notează :

- întârzierea erupției și calcificării dentare ;
- întârzierea maturării osoase ;
- întârzierea tarso-carpo-epifizară.

În *hipotiroidia intrauterină* se notează de la naștere absența nucleilor de osificare femural inferior (apare la 36 de săptămâni), tibial superior (38 de săptămâni), cuboidal (40 de săptămâni) :

- disgenezia epifizară, carpală și tarsiană : nucleii de osificare apar târziu și sub forma mai multor puncte de osificare ;
- afectarea șoldului : coxa-plana, coxa-vara, luxație de șold ;
- disgenezie metafizară : corticala oaselor lungi este îngroșată și hiperdensă, apar linii de osificare neregulate ;
- dismorfii osoase : vertebrale, baza craniului, întârzierea pneumatizării sinusurilor ;
- densificări osoase ;
- creșterea volumului selar.

La adultul hipotiroidian se notează hiperdensificare osoasă și creșterea volumului șei turcești.

La hipertiroidieni, procesele sunt contrarii. La copii se poate nota o accelerare a maturării osoase. La adulți se notează osteoporoză.

11. Markerii autoimunității tiroidiene

Mediatorii autoimunității sunt autoanticorpii, limfocitele autoreactive și citokinele. Interesul lor în explorarea bolilor tiroidiene este diferit.

Antigenii specifici ai tiroidei implicați în procesul autoimun sunt : *tireoglobulina* (Tg), *tireoperoxidaza* (TPO), care realizează iodarea Tg și cuplarea iodotirozinelor (MIT, DIT), *receptorul TSH* (TSH-R) – o glicoproteină care leagă TSH și stimulează cascada de reacții ce pleacă de la o proteină G și adenilat-ciclaza, *hormonii tiroidieni* (părți integrante ale Tg – mai degrabă iodoreziduuri de T_3 și T_4 , decât T_3 și T_4), *al doilea antigen coloidal* (component al coloidului, discutat încă) și „*alți autoantigeni*” (membranari, unii implicați în citotoxicitate, fragmente proteice).

Dozarea autoanticorpilor se poate face :

- prin fixare pe antigenul propriu (specifici), prin imunofluorescență (Tg, TPO), hema-glutare (Tg, TPO), antigeni fixați pe o fază solidă (Tg, TPO), antigen în fază lichidă și competiție cu un anticorp monoclonal fixat pe o fază solidă (TPO), antigen în fază lichidă și precipitarea complexului (Tg, TPO, T_3 , T_4) ;
- prin măsurarea efectelor biologice : se adresează în special dozării autoanticorpilor dirijați contra receptorilor TSH. Se realizează prin mai multe metode : inhibiția fixării TSH radioiodat pe receptorul său (competiție cu autoanticorpi), prin stimularea tiroidei (măsurarea stimulării unei activități enzimatică sau metabolice : activitatea adenil-ciclazică, acumularea AMP ciclic, expresia TPO, încorporarea timidinei tritiate, diviziunea celulară), prin inhibiția tiroidei (măsurarea inhibiției prin autoanticorpi a unuia dintre efectele descrise anterior).

Anticorpii antireceptor TSH (TSH-R) se notează în special în boala Graves-Basedow (frecvent), dar și în tiroidita Hashimoto (rar).

Anticorpii antitireoglobulină (Tg) și antiperoxidază (TPO) se găsesc în tiroidita Hashimoto (în special), dar și în boala Graves-Basedow, gușa simplă, gușa nodulară, adenomul solitar, unele boli autoimune non-tiroidiene organ-specifice sau non-organ-specifice.

12. Explorarea citologică și anatomopatologică

ABC (*Aspiration Biopsy Cytology*) sau *FNB* (*Fine Needle Biopsy*) a devenit principala metodă de diagnostic a leziunilor nodulare tiroidiene. Împreună cu examenul histologic

periooperator sau extemporaneu asigură o mare siguranță diagnostică. Se realizează cu ace de calibru 18-22 G montate pe seringi de 10-20 ml, cu sau fără aspirație. Produsul puncției se etalează pe lamă, se colorează May-Grünwald-Giemsa. Anatomopatologul (citopatologul) face descrierea elementelor ținând cont de celularitate, tinctorialitate etc.). Frotiurile sunt clasate ca benigne, suspecte sau maligne. Clinicianului îi revine sarcina interpretării finale, ținând cont de contextul anamnestic, clinic, ecografic, scintigrafic. Specificitatea și sensibilitatea metodei sunt foarte bune, depinzând în mare măsură de experiența celui ce practică puncția. Puncția cu ac subțire are un rol diagnostic, dar și terapeutic. Sunt tratate cu succes în acest mod chisturile și pseudo-chisturile tiroidiene, adenoamele autonome sau toxice, nodulii netoxici benigni (puncție însoțită de injectare de etanol pentru sclerizare sau necroză).

Examenul microscopic extemporaneu sau pe piesa inclusă în parafină va permite diagnosticul final. Imunohistochimia pe secțiuni congelate sau incluse în parafină este utilă diagnosticului carcinoamelor. Utilizarea autoanticorpilor specifici permite identificarea diversilor metaboliți ai celulelor tiroidiene și precizarea diferențierii lor. Au fost studiați numeroși markeri tumorali pentru ameliorarea diagnosticului de varietate tumorală și aprecierea prognosticului: tireoglobulina (Tg), calcitonina, CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) etc.

Afecțiunile produse de deficitul iodat (IDD: *Iodine Deficiency Disorders*)

Iodul este un microelement a cărui cantitate totală în organism este de 15-20 mg la adult ($0.0285 \times 10 - 3$ din greutatea organismului). Rolul său esențial este cel de substrat pentru sinteza hormonilor tiroidieni (T_4 , T_3 , rT_3).

Cunoașterea distribuției iodului în natură este importantă pentru înțelegerea patologiei tiroidiene endocrine. Apa de mare conține aproximativ 50 $\mu\text{g/l}$, aerul atmosferic 0,5 $\mu\text{g/l}$, apa de ploaie și apa râurilor 5 $\mu\text{g/l}$. Solul are un conținut de iod între 50-9.000 $\mu\text{g/kg}$. Iodul marin se evaporă în cantitate mare acumulându-se în nori, iar prin apa de ploaie se reia circuitul.

Ca un component al hormonilor tiroidieni, iodul este implicat în toate acțiunile acestora: rol decisiv în metabolismul tuturor celulelor organismului, rol în procesul de creștere și diferențiere a tuturor organelor și în particular a creierului. Etapa hotărâtoare a dezvoltării creierului la specia umană este reprezentată de viața fetală și primii 3 ani post-natali. Deficitul iodat în această perioadă critică produce alterări ireversibile în dezvoltarea creierului, consecința clinică fiind retardarea mentală.

Afecțiunile produse prin deficitul de iod (IDD)

- din perioada fetală :
 - avort ;
 - moarte la naștere ;
 - creșterea morbidității perinatale și în mica copilărie ;
 - cretinism endemic :
 - neurologic (cu deficit mental, surdomutitate, diplegie spastică, strabism) ;
 - mixedematos (cu deficit mental, nanism dismorfic, semne generale tip hipotiroidian).

- la nou-născut :
 - gușă ;
 - hipotiroidism subclinic sau clinic manifest.
- în perioada copilăriei și adolescenței :
 - gușă ;
 - afectarea dezvoltării fizice și mentale ;
 - hipotiroidism clinic manifest sau subclinic.
- la adult :
 - gușă și complicațiile sale ;
 - întârziere mentală endemică ;
 - hipotiroidie ;
 - reducerea fertilității.

Termenul de „gușă” desemnează o mărire a glandei tiroide fără însă a-i desemna și substratul morfologic. În unele publicații se poate întâlni termenul „gușe”, regionalism bucureștean nereținut de *Dicționarul Limbii Române Contemporane*.

Când gușa se întâlnește frecvent într-o zonă cu caracter „endemic”, se folosește termenul de „gușă endemică”. Gușa endemică este numai una dintre formele de manifestare a deficitului iodat.

Dozele necesare de iod pentru femeile însărcinate și copiii sub 2 ani în profilaxia IDD :

Categorie	Aport iodat (ug/dl)	Tip de aport iodat
Femei însărcinate	< 150	Insuficient
	150-249	Suficient
	250-499	Mai mult decât suficient
	> 500	Exces
Femei aflate în perioada de alăptare	< 100	Insuficient
	> 100	Suficient
Copii sub 2 ani	< 100	Insuficient
	> 100	Suficient

Perioadele critice : sarcină și alăptare, 0-3 ani (perioada de dezvoltare a creierului !).

Aportul alimentar real din România variază între 60-130 $\mu\text{g}/\text{zi}$.

Carența iodată este agravată de unele stări fiziologice sau de așa-numiții „alți factori gușogeni” : sarcina (prin creșterea necesarului de iod și a *clearance*-lui renal al iodurii), unele alimente (pe bază de : crucifere, mei, manioc, sorg), carența în seleniu, excesul de nitrați, de ioni de calciu, litiu, cloruri, fluoruri, acizi huminici.

Metode de evaluare a statusului nutrițional iodat

1. *Indicatori clinici* :

- *aprecierea volumului tiroidian prin inspecție și palpare* : OMS a propus mai multe clasificări, pornind de la cea a lui Perez *et al.* (1979, 1986, 1992). Clasificarea clinică din 1992 are trei grade :

- 0 : lipsa gușii (tiroidă normală) ;
- I : gușă palpabilă, dar nu vizibilă ;
- II : gușă vizibilă cu gâtul în poziție normală.

Toate metodele clinice sunt imprecise și se tinde a fi părăsite în favoarea volumetriei ecografice.

- *volumetria ecografică* (vezi și „Explorări paraclinice”). Se folosesc drept repere volumele corespunzătoare vârstei și sexului din zonele cu aport iodat normal (aproximativ 150 mg/zi).

Limitele superioare pentru adulți sunt :

- femei – 18 ml ;
- bărbați – 25 ml.

Pentru școlarii europeni, aceste cifre sunt :

Vârsta (ani)	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Băieți	5,4	5,7	6,1	6,8	7,8	9,0	10,4	12,0	13,9	16,0
Fete	4,9	6,3	6,7	8,0	9,3	9,8	11,7	13,8	14,9	15,6

Criterii de endemicitate

- peste 5% dintre copiii de 6-10 ani cu gușă (criteriu clinic) ;
- peste 5% dintre copiii de vârstă școlară cu volum tiroidian echo peste limitele normale (gușă).

2. Indicatori biochimici :

- *iodul urinar* : estimare populațională (50-100 de cazuri). Valoarea mediană normală pentru școlari și adulți : aproximativ 10 $\mu\text{g/dl}$;
- *constituenți sangvini* :
 - TSH seric : valorile considerate patologice sunt peste 5 mU/l în sângele total sau 10 mU/l în ser ;
 - tireoglobulina (Tg) serică : valorile considerate patologice sunt peste 10 ng/ml pentru adulți și 25 ng/l pentru nou-născuți (sânge din cordon). Tg serică se modifică invers față de aportul iodat la toate vârstele, dar mai ales la nou-născuți ;
 - *iodul din laptele matern* : se consideră normale valorile peste 9 $\mu\text{g/dl}$.

Clasificarea gradului de severitate a deficitului iodat

Se apreciază indicatorii clinici și cei biochimici menționați.

Există trei grade de severitate a deficitului iodat : ușor, moderat și sever.

Tabelul 5. Clasificarea gradului de severitate a deficitului iodat

Variabila	Normal	Ușor	Moderat	Sever
Școlari și adulți				
- frecvența totală a gușii %	< 5	5,0-19,9	20,0-29,9	≥ 30,0
- frecvența volumului tiroidian peste limitele maxime (ultrasonografic)	< 5	5,0-19,9	20,0-29,9	≥ 30,0
- iodul urinar mediu μg/dl	> 10	5,0-9,9	2,0-4,9	< 2,0
- Tg serică medie	> 10	10,0-19,9	20,0-39,9	≥ 40,0
Nou-născuți				
- frecvența TSH în sângele total > 5mU/l %	< 3	3,0-19,9	20,0-39,9	≥ 40,0
- Tg medie din serul din cordon ng/ml	24	70		
- iodul urinar mediu μg/dl	> 10	3,5-9,9	1,5-3,4	< 1,5
Mame care alăptează				
- iodul mediu din lapte μg/dl	> 9	3,5-8,9	2,0-3,4	< 2,0

- Regiunile cele mai afectate de pe glob :
 - Himalaya ;
 - Anzii sud-americani ;
 - centrul Africii.
- Regiunile cele mai afectate în Europa :
 - Alpii ;
 - Peninsula Balcanică.
- Țările din Europa cu un control riguros al iodului : Austria, Elveția, Finlanda, Norvegia, Suedia.
- Țările din Europa cu deficit moderat-sever : Bulgaria, Grecia, România, Germania, Turcia, Croația, Slovenia, Iugoslavia, Macedonia, Spania, Ucraina, Rusia, Moldova, Kazahstan, Georgia, Armenia, Belarus.
- Țările din Europa cu deficit limitat sau prezentând „pungi de gușă” („microfocare”) : Belgia, Cehia, Slovacia, Franța, Danemarca, Irlanda, Portugalia, Anglia.

Date privind prevalența gușii endemice

Așa cum s-a menționat, gușa endemică este numai una dintre formele clinice ale IDD. Este de fapt manifestarea cea mai evidentă a deficitului iodat. Milcu a propus termenul de „distrofie endemică tireopată” (DET), pentru a înțelege caracterul general al procesului de afectare a întregului organism, și nu numai a tiroidei. Gușa este omniprezentă pe glob. Țările complet neafectate sunt rare.

Dintre cei aproximativ 1,5 miliarde de subiecți cu risc de IDD din lume (28,9% din populația globului), circa 655 de milioane (12%) au gușă. În Europa sunt aproximativ 140 de milioane de subiecți cu risc și 97 de milioane cu gușă. În Anzii sud-americani, cifrele ajung la 20-80% din populație.

În România, următoarele județe sunt declarate „endemice” :

Alba	Buzău	Dâmbovița	Mehedinți	Sibiu
Arad	Brașov	Gorj	Mureș	Suceava
Argeș	Botoșani	Harghita	Neamț	Timiș
Bacău	Caraș Severin	Hunedoara	Prahova	Vaslui
Bihor	Cluj	Iași	Satu Mare	Vâlcea
Bistrița Năsăud	Covasna	Maramureș	Sălaj	Vrancea

Fiziopatologia gușii endemice

Adaptarea funcțiilor tiroidiene la deficitul iodat

Gușa endemică este o maladie adaptativă față de deficitul iodat.

Mecanismele adaptative includ creșterea rapoartelor MIT/DIT, T_3/T_4 , scăderea T_4 și creșterea TSH și T_3 . Alături de creșterea volumului tiroidian (gușă), aceste mecanisme concurează pentru menținerea eutiroidiei.

Carența iodată severă duce la depășirea limitelor adaptative și apar diverse grade de hipotiroidie.

Consecințele deficitului iodat asupra sănătății publice:

- **Perioada fetală**

Carența iodată determină la fetoș o întârziere în dezvoltarea mentală, secundară hipotiroidiei materne și/sau fetale. Se notează, de asemenea, o diminuare a greutateii la naștere și o creștere a mortalității perinatale.

O consecință a deficitului iodat în perioada fetală și neonatală este apariția cretinismului și retardării mintale endemice. Este complicația cea mai severă a deficitului iodat. Incidența poate atinge 10% din populație. Poate îmbrăca forma cretinismului neurologic sau mixedematos.

- **Nou-născuți**

Hipotiroidia primară poate fi tranzitorie sau severă.

Carența iodată crește incidența hipotiroidismului congenital. În regiunile carente în iod, *screening*-ul neonatal pentru depistarea mixedemului congenital devine o necesitate stringentă (vezi subcapitolul „Hipotiroidia”).

- **Adolescenți și copii**

Pe lângă cele menționate mai sus se adaugă problemele gușii pubertare și, în mod deosebit, întârzierea mentală endemică.

- **Adulți :**

– gușa : carența iodată determină apariția gușii cu posibilitatea de nodularizare. Remanierile intratiroidiene sunt polimorfe : proliferative, atrofile, cu apariție

de țesut cicatricial, dezvoltare de chisturi, hemoragii intrachistice, calcificări. Pe lângă modificările degenerative pot apărea unele proliferări cu caracter autonom, dând gușii aspect scintigrafic neomogen, cu zone „reci” regresive și zone „calde” funcționale. Spontan sau prin aportul iodat, pot apărea hipertiroidii. Costul diagnosticului și tratamentului acestor tulburări este enorm. Într-un singur an s-a estimat că numai în Germania acesta a fost de 2,2 miliarde de mărci ;

- carența iodată face ca tiroida subiecților din zona respectivă să fie avidă de iod. În caz de accident nuclear va crește riscul iradierii și dezvoltării cancerului tiroidian. Experiența tristă a Cernobilului și creșterea incidenței cancerului tiroidian în Ucraina și Belarus sunt o dovadă în acest sens ;
- gușa de sarcină este, în parte, o altă consecință a deficitului iodat.

Prevenție și tratamente

Deși relativ ușoară și nu extrem de costisitoare, profilaxia IDD nu este încă suficient de bine înțeleasă. O afirmație a experților OMS (1993) este edificatoare : *„Este dificil de înțeles și imposibil de admis ca deficitul iodat, cea mai frecventă și prevenibilă cauză de deficit mintal din lumea de azi, să fie așa de răspândit în Europa”*. Se manifestă o lipsă de înțelegere condamabilă privind problema IDD din partea organizațiilor de sănătate, a corpului medical și paramedical, a publicului insuficient informat.

Profilaxia se poate face cu :

1. *Sare iodată* (iodurare cu iodură de Na sau K, sau iodurare cu iodat de Na sau K). Proporția variază între 1/10.000 și 1/100.000. În România, iodarea se face în proporție de 1/20.000 (o cantitate de iod la 20.000 cantități de sare). Sarea iodată trebuie folosită în zonele carentate nu numai în bucătărie, ci și în industria alimentară (pâine, produse lactate, conserve de carne, legume etc.). Este necesară folosirea sării iodate și în alimentația animală. Iodarea universală a sării este metoda cea mai răspândită și cea mai sigură de prevenire a IDD.
2. *Comprimate de KI* – se folosesc diverse scheme de profilaxie. În general se recomandă 100 μ g pentru copii și 200 μ g pentru adulți, pe zi, în zonele de carență medie și severă. O schemă care a fost folosită mult în România era : 50 μ g/săptămână la preșcolari, 100 μ g la școlari, 200 μ g la femeile gravide și cele care alăptează. Ca tratament, dozele sunt duble. Pentru adulți se pot folosi și preparate de iod cu tiroxină (Iodthyrox). Preparat disponibil în România : comprimate de KI de 100 mg autohtone, Jodid 100 și 200 μ g – Merck, Iodthyrox – Merck.
3. *Injectia de ulei iodat* (0,2 g iod) se folosește în zonele cu consum redus de sare.
4. *Uleiul iodat per os* : 200-400 mg iod, 1-2 ori pe an.

5. *Iodarea apei potabile* : INa încorporată în matrice („perle”) de silicon. Introduse în apa de băut, aceste perle eliberează constant iod.
6. *Iodarea apei de irigații* : soluție 5% KI. Metoda a fost aplicată cu succes în China.
7. *Zahărul iodat* : se adaugă iod în soluția zaharoasă înaintea cristalizării.

Tratament

Depinde de mărimea gușii și manifestările clinice. Dacă profilaxia nu a prevenit dezvoltarea gușii, se administrează 200 μg iod pe zi, sau combinație de iod și tiroxină (Iodthyrox). Se poate folosi și tiroxina singură. Uneori se impune tratament chirurgical urmat de substituție hormonală toată viața.

Tireotoxicozele

Definiție

Complex de manifestări clinice datorat unui exces de hormoni tiroidieni la nivel tisular, respectiv la nivel de receptor.

Termenul de tireotxicoză ni se pare preferabil celui de hipertiroidie pentru că nu orice exces de hormoni tiroidieni înseamnă numaidecât o hiperfuncție a glandei tiroide. Sunt situații când aceasta este pusă în repaus sau chiar lipsește.

Clasificare

I. Tireotxicoze prin exces de TSH sau factori cu acțiune tireotropă :

- TSH :
 - adenomul hipofizar (cu hipofiza în situ sau în poziție ectopică) ;
 - secreție ectopică ;
 - tulburările de receptivitate (lipsă de feedback) – sindrom Refetoff.
- hCG :
 - mola hidatiformă ;
 - coriocarcinomul ;
 - carcinomul embrionar testicular ;
 - tireotxicoza gestațională tranzitorie (TGT).
- TSAb (TSI) (*thyroid stimulating antibodies, thyroid stimulating immunoglobulines*) :
 - boala Graves-Basedow-Parry și variantele sale (boala Basedow post-partum, boala Basedow neonatală, fenomenul Iod-Basedow, gușă multinodulară basedowiată, sindromul Marine-Lenhart).

II. Tireotxicoze prin secreție autonomă tiroidiană :

- adenomul toxic unic (boala Plummer) ;
- gușa multinodulară toxică (neautoimună) ;
- cancerul folicular tiroidian ;
- hipertiroidismul familial autosomal – dominant non-autoimun ;
- hipertiroidismul congenital non-autoimun sporadic.

III. Tireotxicoze prin distrucție tiroidiană și eliberare de hormoni :

- tiroidita acută microbiană ;
- tiroidita subacută de Quervain ;
- tiroidita autoimună (formele cu hipertiroidie) :
 - Hashimoto ;
 - tiroidita limfocitară a copilului și adolescentului ;
 - tiroidita post-partum ;
 - tiroidita silențioasă.
- tiroidita de iradiere ;
- tireotxicozele după ABC pentru chist tiroidian ;
- tireotxicoza tranzitorie după paratiroidectomie ;
- cancerle secundare (metastatice) tiroidiene.

IV. Tireotxicoze de natură exogenă :

- tireotxicozele factice ;
- Iod-Basedow :
 - exces de iod pe teren cu tulburări autoimune (prezența TSI) ;
 - exces de iod la bolnavi cu adenom autonom tiroidian ;
 - exces de iod la subiecți cu tiroidă aparent indemnă (rar).
- „hamburger tireotxicoza”.

V. Tireotxicoza prin secreție endogenă, extratiroidiană de hormoni tiroidieni :

- struma ovarii ;
- metastaze funcționale de cancer tiroidian.

Formele comune de tireotxicoză sunt : boala Graves-Basedow, adenomul toxic și gușa multinodulară toxică. Celelalte forme sunt rare sau chiar excepționale.

Tablou clinic

- *Comun* tuturor acestor forme clinice este „sindromul tireotoxic”, ansamblul de semne și simptome datorate excesului de hormoni tiroidieni iodați sau hiperreactivității receptorilor.
 - *manifestări generale* : pierdere în greutate, termofobie, hipersudorație, polidipsie, astenie, prurit etc ;
 - *manifestări cardiovasculare* : tahicardie, sufluri arteriale sistolice, suflu tiroidian, fibrilație auriculară, insuficiență cardiacă cu debit crescut și viteză de circulație crescută, digitalo-rezistentă ;

- *manifestări neuromusculare și neuropsihice* : oboseală, nervozitate, iritabilitate, instabilitate, tremurături ale extremităților, astenie musculară, semnul taburetelui pozitiv. Unele dintre aceste semne sunt exacerbate până la paroxism în „criza tireotoxică” sau în „tireotxicoza apatică” ;
 - *manifestări cutanate și ale fanerelor* : tegumente calde, umede, fine, onicoliză („unghia lui Plummer”), prurit, păr moale și fin, uneori căderea părului, edeme la membrele inferioare ;
 - *manifestări digestive* : apetit crescut, poliexonerație (defecație frecventă), hiper-motilitate intestinală, uneori icter ;
 - *manifestări genitale* : diminuarea potenței și ginecomastie la bărbați, oligomenoree, spaniomenoree, amenoree la femei ;
 - *manifestări osoase și osteoarticulare* : osteoporoză cu dureri osoase generalizate, tasări vertebrale, periartrită scapulo-humerală.
- *Manifestări specifice diverselor forme clinice*

1. Boala Graves-Basedow-Parry

Este una din principalele forme clinice de tireotxicoză. Prevalența este de aproximativ 15-20‰, cu un raport femei/bărbați între 2/1 și 10/1. Stimularea tiroidiană este dată de imunoglobuline tireostimulante (TSI) care acționează la nivelul receptorului TSH.

Tabloul clinic cuprinde constant triada simptomatică : sindrom tireotoxic – gușă – oftalmopatie, la care se pot adăuga acropachia și mixedemul pretibial (dermopatia infiltrativă), realizând o pentadă simptomatică.

Sindromul tireotoxic este cel comun tuturor tireotxicozelor.

Gușa este de obicei difuză, omogenă, elastică, vasculară, pulsatilă, cu suflu sistolo-diaștolic la auscultație și uneori tril la palpare. Gușa poate fi nodulară. Aproximativ 10-15% dintre basedowieni au noduli tiroidieni. Procesul autoimun poate apărea și evolua la o persoană cu gușă nodulară în antecedente (gușă nodulară basedowiată) sau poate coexista un adenom toxic cu o boală Graves-Basedow (sindromul Marine Lenhard).

Manifestările oculare din boala Basedow au fost sintetizate de Werner (în 1969) în șase clase (grade) (tabelul 6).

În literatura medicală de limbă engleză se folosește formula de memorare „NO SPECS”, după primele litere ce desemnează fiecare clasă.

Mixedemul pretibial (dermopatia infiltrativă) nu este o manifestare constantă (4% dintre basedowieni). Este vorba despre o infiltrație tegumentară localizată mai frecvent la nivelul gambelor, bilateral sau unilateral. Poate avea și alte localizări. Leziunea are margini bine delimitate, pielea este roz strălucitoare, infiltrată și dură (piele de porc, coajă de portocală).

Acropachia semnifică o mărire a extremităților datorată unei hipertrofii a osului subperiostal, în special la nivelul falangelor și capetelor distale ale oaselor mâinilor și picioarelor.

Tabelul 6. Clasificarea manifestărilor oculare în boala Basedow

Clasa (gradul)	Descrierea semnelor și simptomelor
0	Fără semne și simptome
1	Fără simptome subiective Obiectiv : - retracția pleoapei superioare - privire fixă - asinergie oculo-palpebrală („lid lag – rămânere în urmă”)
2	Afectarea țesuturilor moi (congestie conjunctivală, chemozis, edem palpebral)
3	Exoftalmie (proptosis). Se măsoară cu exoftalmometrul Hertel sau tomodesitometric Normal : - rasa albă : 20 mm - rasa galbenă : 18 mm - rasa neagră : 22 mm + 3 – 4 mm = exoftalmie ușoară + 5 – 7 mm = exoftalmie medie + 8 (și peste) mm = exoftalmie severă
4	Afectarea mușchilor externi oculari (cu diplopie, limitarea mișcării globilor oculari)
5	Afectarea corneană (ulcerații, necroză, perforare)
6	Pierderea vederii – afectarea nervului optic

Sursa : modificat după F.S. Greenspan și J.D. Baxter, *Basic and Clinical Endocrinology*.

2. **Adenomul toxic** reprezintă aproximativ 5-10% dintre tireotoxicoze. Raportul femeii/bărbați este de 6-8/1. Excesul de hormoni tiroidieni este produs prin mutații ale genei receptorului TSH, cu activarea acestuia în absența ligandului (TSH) și inducerea cascadei de reacții caracteristice receptorilor cuplați cu proteina G (figura 27). Simptomele sunt cele ale unei tireotoxicoze pure, iar uneori tabloul este limitat : pierdere în greutate, fibrilație auriculară.

- TSH – stimul normal ;
- TSI – imunoglobuline tireostimulante (TSAb) implicate în patogenia bolii Graves-Basedow ;
- activarea receptorului în absența ligandului (TSH) implicată în patogenia adenomului toxic și a hipertiroidismului familial dominant autosomal.

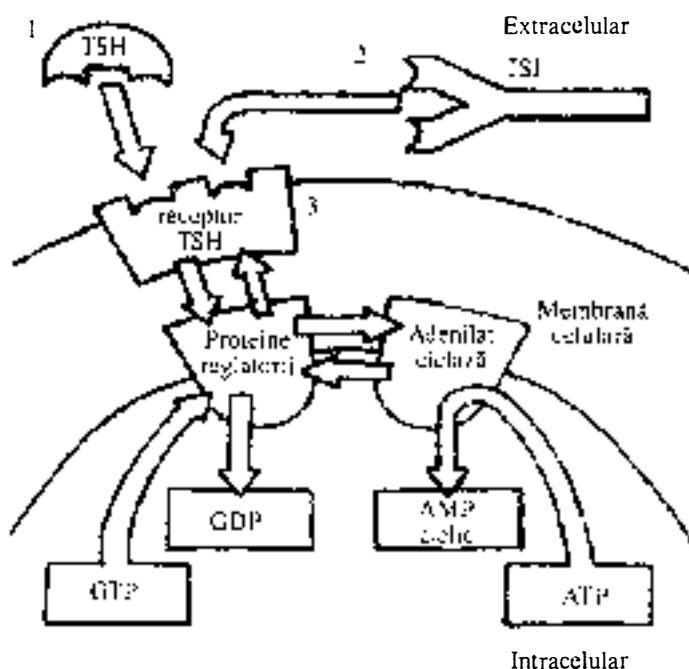


Figura 27. Receptorul TSH (după Besser, 1987)

3. **Gușa multinodulară toxică (GMNT)** este una dintre formele clinice cele mai frecvente de tireotoxicoză. Gușa comportă atât zone autonomizate hiperfuncționale, cât și zone nefuncționale. Este frecventă în zonele endemice, cu guși vechi multinodulare. Se consideră a fi a doua cauză majoră de tireotoxicoză după boala Basedow. Patogenia autonomizării nu este pe deplin lămurită. Pe lângă carența iodată și hiperstimulare TSH (caracteristică zonelor endemice), intervin probabil și alți factori stimulatori autocrini, paracrini, mutații ale genei receptorului TSH. Hipertiroidismul poate fi precipitat prin administrare de iod (KI, medicamente conținând iod – Cordarone etc.).

Clinic, este vorba tot de o tireotoxicoză pură, ca și în cazul adenomului toxic, dar gușa este multinodulară, de obicei cu noduli mari, cu fenomene de compresiune, calcificări.

4. Alte tireotoxicoze :

- *adenomul hipofizar tireotrop* asociază un tablou tireotoxic, gușă și un sindrom tumoral hipofizar (aproximativ 1 % dintre tumorile hipofizei) ;
- *secreția ectopică de TSH* este teoretic posibilă, dar pare extrem de rară. Unii autori îi contestă realitatea. Ar asocia semnele unei tumori cu o tireotoxicoză ;
- *sindromul Refetoff* este secundar unei hipersecreții de TSH datorate unei lipse de receptivitate pentru T_3 și T_4 la nivel hipofizar. Feedbackul negativ nefiind posibil, tiroida este stimulată în exces, determinând gușă și tireotoxicoză ;
- *tireotoxicoza prin exces de hCG* în cazuri de molă hidatiformă, coriocarcinom sau carcinom embrionar testicular. hCG are activitate TSH-like, fiind un hormon

- glicoproteic cu structura apropiată tireotropului. Tiroida se mărește (gușă) și apare sindromul tireotoxic. La bărbați, ginecomastia este constantă. O formă clinică particulară o reprezintă tireotxicoza gestațională tranzitorie (TGT). Aceasta este datorată unei stimulări directe a glandei tiroide materne de către gonadotrofina corionică (hCG), fiind direct legată atât de amplitudinea, cât și de durata valorilor hCG. De obicei nu este manifestă clinic. Se întâlnește la 2-3% din toate sarcinile (de 10 ori mai frecventă decât hipertiroidismul datorat bolii Basedow). Se asociază cu grețuri, vărsături sau chiar „hiperemesis gravidarum”, stare critică necesitând spitalizare și tratament susținut. Majoritatea femeilor cu TGT prezintă o mărire ușoară și difuză a tiroidei sau o gușă micronodulară (decelabile mai ales ultrasonografic) ;
- *cancerul tiroidian*, în special cel folicular, poate produce uneori (foarte rar) tireotxicoză. Clinic se poate confunda cu adenomul toxic ;
 - *hipertiroidismul familial* dominant autosomal și cel congenital non-autoimun sporadic sunt entități recent descrise, produse prin mutații ale genei receptorului TSH ;
 - *tireotxicozele* prin distrugere tiroidiană sunt în cea mai mare parte secundare diverselor forme clinice de tiroidite. Asociază tabloului tireotoxic simptomatologia caracteristică tipului respectiv de tiroidită. Și alte distrugerii tiroidiene pot induce un tablou tireotoxic : puncția unui chist, intervenții chirurgicale, metastaze în tiroidă ;
 - *tireotxicozele iatrogene* sunt relativ frecvente. Tireotxicoza factice este datorată administrării (sau autoadministrării) de doze mari de hormoni tiroidieni sau metaboliți de-ai lor (T_3 , T_4 , TRIAC). S-a notat mai frecvent la femei cu un teren nevrotic sau la obezi tratați cu „produse de slăbire” conținând alături de diuretice, laxative și hormoni tiroidieni. Apropiată acestui tip este „tireotxicoza hamburger”, datorată consumului de carne de vită conținând tiroidă. Excesul de iod (administrat fie ca măsură profilactică pentru prevenirea gușii endemice, fie conținut în diverse medicamente cum ar fi Cordarone) poate induce tireotxicoză fie din cauza faptului că bolnavul prezintă deja o dereglare imunitară cu prezența TSI (imunoglobuline tireostimulante) (adevăratul Iod-Basedow), fie pentru că prezintă noduli autonomizați (în general se folosește – deși impropriu – tot termenul de Iod-Basedow). Mai rar, fenomenul apare la un subiect cu o tiroidă aparent indemnă. Nu este exclusă o posibilă predispoziție genetică ;
 - *tireotxicozele prin metastaze ale unui cancer tiroidian diferențiat* sunt rare. Tireotxicoza apare atunci când masa tumorală este mare. De obicei sunt tireotxicoze cu T_3 ;
 - *struma ovarii cu tireotxicoză* este o entitate rară. Este vorba de un teratom ovarian conținând și țesut tiroidian care devine hiperactiv.

Explorări paraclinice

Algoritmul diagnosticului tireotxicozelor folosește ca elemente determinările de TSH, T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4 , PBI, TSI, hCG, testele dinamice (Querido, Studer-Wyss, TRH), mijloacele imagistice hipofizare, tiroidiene, osoase, pelvine, testele care apreciază răspunsul țesuturilor-țintă.

Anamneza atentă, examenul clinic completat eventual de calculul unor indici clinici (Newcastle, de exemplu) vor orienta diagnosticul. Majorității formelor clinice de tireotxicoză le este caracteristică formula hormonală TSH scăzut, T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4 crescute, MB crescut, reflexograma achiliană scurtată, colesterolul scăzut, timpi sistolici scurtați, hidroxiprolina crescută, lipsa de răspuns la TRH.

Specific *bolii Graves-Basedow* este prezența imunoglobulinelor tireostimulante și aspectul scintigrafic tiroidian (aspect de fluture).

În *adenomul toxic*, scintigrama arată captare limitată doar la nivelul nodulului tiroidian. Testul Querido sau Studer-Wyss permit evidențierea fluturului tiroidian. În *GMNT*, caracteristic este aspectul scintigrafic în „tablă de șah”, cu zone captoare alături de zone hipo- sau acaptoare.

Adenomul tireotrop se caracterizează prin formula TSH, T_3 , T_4 mari și prezența tumorii la examenele imagistice hipofizare.

În *sindromul Refetoff*, TSH-ul este crescut, iar T_3 și T_4 sunt crescute. TSH-ul răspunde la stimulare cu TRH și este inhibat cu agoniști dopaminergici.

În *tireotoxicoza prin exces de hCG*, dozarea acestuia (biologic sau imunologic) permite diagnosticul.

Diagnosticul *cancerului tiroidian* cu tireotoxicoză este de resortul citologului și anatomopatologului.

Genetica moleculară permite diagnosticul hipertiroidismului autosomal *dominant non-autoimun* și hipertiroidismului *congenital sporadic non-autoimun*.

Anamneza și testele specifice (vezi „Tiroidite”) permit diagnosticul *tireotoxicozelor prin distrucție tiroidiană* și eliberare de hormoni.

Lipsa captării tiroidiene de radioiod în prezența unui tablou umoral de tireotoxicoză și a noțiunii aportului de hormoni tiroidieni permite diagnosticul de *tireotoxicoză factice*.

Tireotoxicozele prin aport exogen de iod sunt caracterizate prin valori mari ale PBI.

În *tireotoxicozele prin secreție endogenă*, extratiroidiană de hormoni tiroidieni, tiroida este acaptoare, izotopii radioactivi fiind captați la nivelul teratomului pelvin (gușă ovariană) sau al metastazelor cancerului tiroidian diferențiat.

Complicații

• *Complicații cardiovasculare (cardiotireozele) :*

- tulburări de ritm : fibrilație auriculară, *flutter* ;
- insuficiență cardiacă : este globală, cu sindrom hiperchinet (puls „plin”, suflu sistolic pe marile trunchiuri arteriale, viteză de circulație crescută, debit cardiac crescut), răspunde slab la regim desodat și tratament digitalo-diuretic, tratamentul etiologic fiind singurul eficient. Complicațiile tromboembolice sunt posibile : embolie în marea circulație, flebite, embolii pulmonare ;
- insuficiență coronariană (rară).

• *Complicații psihiatrice :*

- sindroame de agitație gravă ;
- sindroame confuzive ;
- delir ;
- „nebunia tireotoxică”.

• *Complicații musculare :*

- miopatia tireotoxică ;
- sindrom astenic intens ;
- sindrom miasteniform ;
- paralizie periodică tireotoxică (la asiatici).

• **Cancerul și boala Graves-Basedow**

Prezența nodulilor în tiroida bolnavului cu boală Basedow este o piatră de încercare pentru clinician. Nodulii se pot întâlni la 10-15% dintre basedowieni și se pare că incidența cancerului este mai mare la acești pacienți decât în populația generală. Patogenia acestor noduli nu este pe deplin elucidată. Pe lângă neoplazia francă există și alte cauze potențiale de nodularizare a tiroidei la acești pacienți (gușa coloidă coexistentă, tiroidită limfocitară autoimună, țesut adenomatos hiperplazic). Nodulii din boala Basedow se pot prezenta sub diferite forme: un nodul hipofuncțional, noduli multipli, un nodul autonom (sindromul Marine-Lenhart), aspect pătat scintigrafic (fără noduli propriu-ziși identificabili clinic sau ecografic). Frecvența malignității ajunge la 23% în nodulii hipofuncționali, cu mult peste rata obișnuită a acestei asocieri.

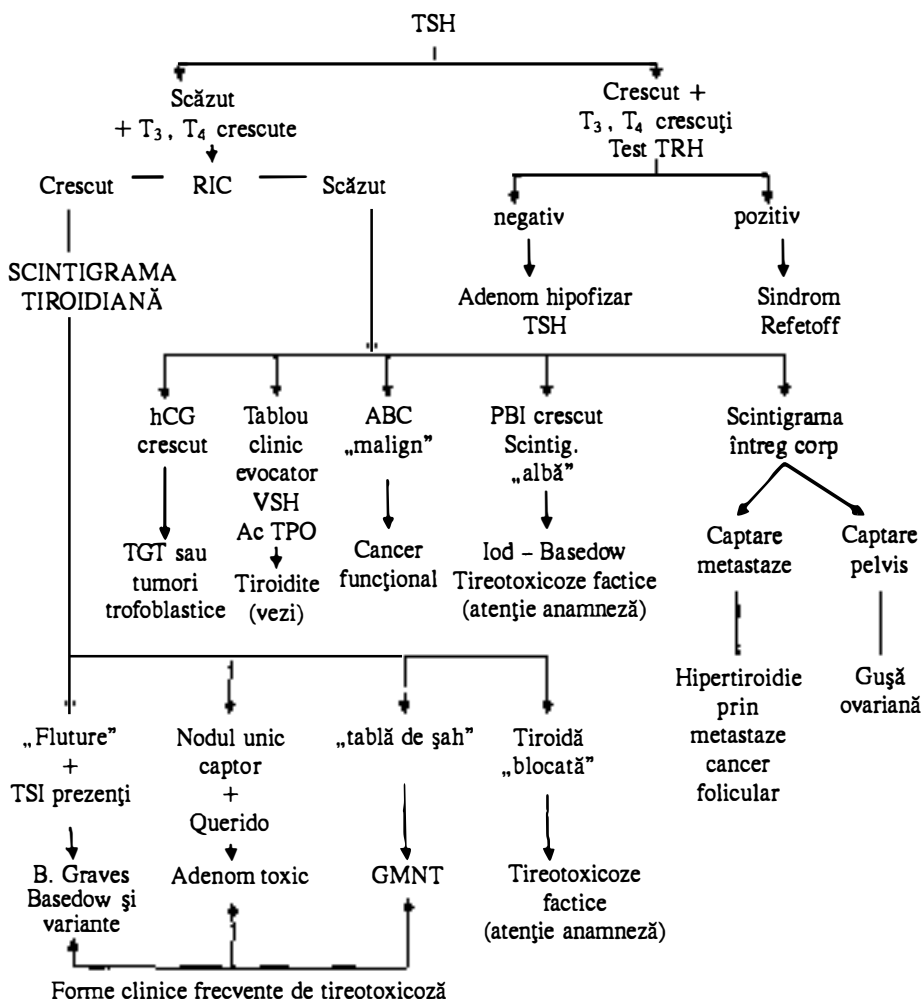


Figura 28. Algoritm de diagnostic. Semne clinice și anamnestice sugerând tireotoxicoza. Indici clinici de tip Newcastle sugestivi

- **Complicații osoase :**
 - creșterea resorbției osoase ;
 - osteopenie ;
 - hipercalcemie.
- **Complicații oculare :**
 - exoftalmia malignă (în boala Graves-Basedow).
- **Criza acută tireotoxică** („furtuna tiroidiană”) este complicația cea mai severă și de temut. Poate apărea în cursul evoluției unei tireotoxicoze ; uneori are un caracter primitiv, fiind modalitatea de debut, uneori este consecința unui act terapeutic stresant la un bolnav incorect pregătit (chirurgie, iod radioactiv) sau a unui stres la un bolnav tireotoxic netratat sau insuficient tratat. Starea generală este alterată, cu slăbire masivă, deshidratare, polipnee, vărsături, diaree, febră, tahiaritmie, hipotensiune, insuficiență cardiacă, tulburări psihice (confuzie mentală, torpoare sau agitație, delir sau stare maniacală), paraplegie etc.

Tratament

Pentru tratamentul tireotoxicozelor se dispune de mijloace medicale și chirurgicale.

1. Mijloace medicale :

- *majore :*
 - iodul :
 - radioactiv (^{131}I) ;
 - stabil sub formă de soluție Lugol (1 g iod, 2 g iodură de potasiu, 20 ml apă distilată).
 - antitirodiencele de sinteză (ATS) :
 - derivați de tiouree : Propiltiouracil (tablete de 50 mg), Metiltiouracil (50 mg) ;
 - derivați de imidazol : Carbimazol 5 mg, Tiamazol 5 mg, Metimazol 5 mg, Thyrozol (tablete de 5, 10, 20 mg).
- *adjuvante :*
 - β blocante (Propranolol) ;
 - blocante adrenergice α și β (Labetalol) ;
 - glucocorticoizi ;
 - sedative, tranchilizante ;
 - vitamine.
- *altele :*
 - litiul ;
 - ipodatul de sodiu sau acidul iopanoic ;
 - PEI (injectarea percutană de etanol).

2. Mijloace chirurgicale – tiroidectomia

- *iodul radioactiv* (^{131}I) – antrenează o „tiroidectomie izotopică”. Este contraindicat la femeia gravidă sau în perioada de alăptare. Există formule pentru calculul dozei de administrat ce țin cont de volumul tiroidei și radioiodocaptare. Doza administrată în cursul bolii Basedow este de 3-6 mCi. Se preferă fracționarea dozelor. Complicația majoră a acestui tratament este hipotiroidia, ce poate afecta peste 80% dintre bolnavii tratați ;
- *iodul stabil* sub formă de soluție Lugol se folosește (uneori) pentru pregătirea preoperatorie. Doza preferată de noi este de 3×20 picături pe zi, 2-3 săptămâni ;
- *antitiroidienele de sinteză* (ATS) inhibă sinteza tireoglobulinei, organificarea iodului, cuplarea iodotirozinelor, blochează conversia periferică a T_4 în T_3 . Durata tratamentului variază între 6 luni și 15 ani. De obicei, aceasta este de 1-2 ani. Tratamentul se începe cu doze de 6-12 tablete pe zi și se scade progresiv. Există și posibilitatea unui tratament cu doze mari, continue 3-6 luni până la restabilirea eutiroidiei și apoi ATS sunt asociate cu administrarea concomitentă de T_4 100 $\mu\text{g}/\text{zi}$ încă 12-24 luni. Vindecarea definitivă cu ATS se obține în 60-80% dintre cazuri. Reacții adverse : alergie, agranulocitoză (0,5% dintre pacienți), toxicitate hepatocelulară, icter, edem angio-neurotic, artralгии acute. Efecte secundare : creșterea volumului gușii, hipotiroidie ;
- *β blocantele* – în special Propranololul în doze de 30-120 mg/zi ameliorează manifestările simptomatice ale tireotoxicozelor. Administrarea în doze mari injectabile sau pe sondă intragastrică constituie tratamentul de bază în criza tireotoxică ;
- *glucocorticoizii*, în doze mari, în tireotoxicozele autoimune pot diminua atât secreția de T_4 , cât și conversia T_4 în T_3 . Sunt indispensabili și în criza tireotoxică ;
- *vitaminele, nutriția adecvată* stării hipercatabolice ajută la echilibrarea bolnavilor ;
- *sedativele* sunt de asemenea indicate. Barbituricele accelerează metabolismul T_4 . Diazepamul se folosește mult în tratament, chiar de la început, neinterferând cu testele funcționale tiroidiene ;
- *litiul* blochează eliberarea hormonilor tiroidieni. Poate fi un tratament prețios în faza acută a bolii sau în caz de contraindicații hematologice (leucopenie, neutropenie). Toxicitatea cardio-renală impune monitorizarea litemiei ;
- *ipodatul de sodiu sau acidul iopanoic*, produse de contrast iodate, au fost de asemenea folosite ca echivalent de tratament iodat ;
- *PEI (percutaneus ethanol injection)* – alcoolul etilic absolut se folosește injectat percutanat în tratamentul adenoamelor toxice. Este o terapie alternativă, ultima venită în ansamblul terapeutic al bolii Plummer ;
- *tratamentul chirurgical* – în gușile difuze caracteristice bolii Basedow și în cele multiodulare toxice se practică tiroidectomia subtotală. Pregătirea preoperatorie durează aproximativ 3-6 săptămâni și se face fie cu ATS și Propranolol, urmată imediat preoperator (o săptămână) de administrarea de soluție Lugol (3×20 picături/zi), fie cu Lugol și Propranolol (cca 3-4 săptămâni), fie numai cu Propranolol. Unii autori recomandă administrarea unei doze terapeutice de I^{131} urmate de intervenția chirurgicală după ameliorarea stării de tireotoxicoză. Noi utilizăm preferențial pregătirea cu Lugol + β blocante și mai rar ATS + β blocante + Lugol. În adenomul toxic se practică enucleo-rezecția tumorii sau, preferabil, lobectomia unilaterală.

Alegerea tratamentului în funcție de forma clinică de tireotoxicoză

1. Tireotoxicoze frecvente

- *boala Graves-Basedow-Parry și variantele sale.* Oricare dintre tratamentele menționate anterior poate fi întreprins. Alegerea tratamentului depinde de gravitatea bolii, adresa-bilitatea bolnavului, starea fiziologică, tabloul hematologic, experiența specialistului. În Europa și Asia, tratamentul cel mai des folosit este cel cu ATS. În SUA se preferă ^{131}I . În caz de gușă voluminoasă, polinodulară, tendință la leucopenie, dorința de a avea în curând o sarcină, imposibilitatea de a fi supravegheat permanent de medic, se preferă tratamentul chirurgical.
În tireotoxicoza femeii gravide se preferă ATS sau intervenția chirurgicală. Niciodată nu se administrează ^{131}I în acest caz.
Basedow-ul neonatal este autolimitat și se echilibrează în 4-12 săptămâni, coincidând cu scăderea titrului TSI. Terapia include ATS, Lugol, Propranolol, glucocorticoizi. Manifestarea simultană a unei tireotoxicoze materne și fetale în timpul travaliului pune probleme terapeutice deosebite. Controlul tahicardiei și hipertensiunii materne, ca și al manifestărilor tireotoxicozei fetale (tahicardie) poate fi obținut prin administrarea de Labetalol (perfuzie – 200 mg) – blocant α și β adrenergic. În sindromul Marine-Lenhart se preferă ^{131}I sau intervenția chirurgicală.
În caz de leucopenie se poate folosi tratamentul cu litiu. În caz de oftalmopatie severă, se preferă tratamentele nestresante (ATS, ^{131}I). Sunt însă echipe care recomandă tiroidectomia totală. Terapia cortizonică per os sau prin administrare locală retrobulbară este larg utilizată. Este mult folosită în prezent terapia „puls” cu Metilprednisolon în doze masive (perfuzii). Imunosupresia se poate obține folosind și alte terapii imunosupresive (Ciclosporină-Imuran) sau se poate recurge la plasmafereză. Radioterapia orbitală (1.500-2.000 rad), eventual asociată corticoterapiei, este de multe ori eficace. Tarsorafie sau decompresiunea chirurgicală a orbitei sunt uneori necesare. În mixedemul pretibial (dermatopatia infiltrativă) se recomandă aplicații locale de corticoizi;
- *gușa multinodulară toxică non-autoimună.* Oricare din tratamentele enunțate anterior este posibil. Se preferă intervenția operatorie după o pregătire prealabilă. Poate fi folosit însă și tratamentul cu ATS sau ^{131}I ;
- *adenomul toxic* – tratamentele clasice erau cel chirurgical sau ^{131}I . Până la decizia terapiei radicale se pot folosi ATS și β blocantele. În prezent există și o terapie alternativă prin necrozare percutanată cu etanol (PEI). Se fac mai multe necrozări succesive, la intervale diferite (noi preferăm o lună), cu administrare de 1-2 ml etanol la fiecare ședință, până la obținerea eutiroidiei și reapariția „fluturelui” tiroidian.

2. Tireotoxicoze rare

- *tumorile TSH* – tratamentul chirurgical – adenomectomia transsfenoidală este cel mai rațional. De obicei este necesară și radioterapia hipofizară. Ca tratament medical se folosesc ATS (mai ales pentru pregătirea preoperatorie), Bromocriptina și mai ales derivații de somatostatină (Octreotid etc.). Uneori este necesară administrarea de ^{131}I ;
- *sindromul Refetoff* – frenajul TSH se poate realiza uneori prin T_3 exogen sau TRIAC;
- *excesul de hCG* – tratamentul trebuie să fie cauzal. Îndepărtarea moli hidatiforme, tratamentul complex al coriocarcinomului sau carcinomului embrionar testicular echilibrează funcția tiroidiană. Tratamentul TGT trebuie nuanțat. Majoritatea femeilor cu

TGT nu trebuie tratate cu antitiroidiene. Simpla administrare de blocante pentru o scurtă perioadă (până la două luni) este suficientă. În unele cazuri este totuși necesară administrarea de ATS ;

- *cancerul folicular tiroidian cu hipertiroidie* beneficiază de o terapie complexă : chirurgie și iradiere cu ^{131}I , urmată de terapie substitutivă ;
- *hipertiroidismul familial* dominant autosomal non-autoimun și hipertiroidismul congenital non-autoimun sporadic pot beneficia de ATS și terapie adjuvantă ;
- *tiroiditele* au tratament specific (vezi subcapitolul „Tiroidite”) ;
- *tireotoxicozele din tiroidita de iradiere*, cele după ABC pentru chist tiroidian, cele după paratiroidectomie, sunt tranzitorii. Vindecarea se obține spontan. Ca tratament pe durata excesului de hormoni tiroidieni se pot folosi β blocantele ;
- *cancerale metastatice* tiroidiene beneficiază de terapie complexă a cancerelor : chirurgie, iradiere, chimioterapie ;
- *tireotoxicoza factice* – psihoterapia este tratamentul esențial la persoanele cu labilitate psihică „consumatoare” de hormoni tiroidieni. Sevrăjul este tratamentul logic ;
- *fenomenul „Iod-Basedow”* – în funcție de tipul de tireotoxicoză realizată, tratamentul este specific : cel al tireotoxicozelor autoimune cu TSI crescute (Graves-Basedow) sau cel al tireotoxicozelor prin secreție autonomă. În unele cazuri este benefic tratamentul cu β blocante în așteptarea decontaminării iodate, mai ales după medicamente cu iod (Amiodaron). Uneori corticoterapia (Prednison 1,5 mg/kgc/zi o lună) este utilă. S-au mai propus administrarea Colestiraminei sau Percloratului ;
- *hamburger tireotoxicoza* – este o entitate de domeniul istoric. Evitarea consumului de preparate culinare din tiroidă bovină îndepărtează pericolul de tireotoxicoză ;
- *struma ovarii* se vindecă prin îndepărtarea chirurgicală a teratomului ;
- *metastazele funcționale* de cancer tiroidian – tratamentul cu doze mari de ^{131}I le poate distruge.

Tratamentul crizei tireotoxice

Criza tirotoxică necesită un tratament susținut.

- se administrează Propranolol i.v. 1-2 mg sau 40-80 mg din 6 în 6 ore per os. Pot fi administrate și alte antiadrenergice : Atenolol 25 mg din 8 în 8 ore sau Metoprolol 50 mg din 12 în 12 ore. În caz de insuficiență cardiacă severă sau astm și aritmie se administrează Verapamil i.v. 5 mg.

Pentru blocaj tiroidian se administrează :

- ATS (pe sondă intragastrică sau supozitoare) : Propiltiouracil sau Metiltiouracil 16 tablete în prima priză, apoi câte 4 tablete la 4-6 ore, sau Carbimazol (12-24 tablete) ;
- iod (Lugol 1 ml i.v. la 8 ore sau INa 30 mg i.v. sau IK 300 mg la 8 ore, sau Iodate sau acid iopanoic) ;
- carbonat de litiu 600 mg per os, apoi 300 mg de 3-5 ori/zi ;
- administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon 100 mg i.v. din 6 în 6 ore este o altă măsură indispensabilă. Poate fi înlocuit cu Dexametazon 8-16 mg/zi sau Prednison 80-100 mg/zi ;
- terapia adjuvantă cuprinde punși sau cearșafuri reci, clorpromazină 25 mg i.v. la 4 ore, reechilibrare hidroelectrolitică. Pentru sedare se folosește Fenobarbital. Se mai

administrează oxigen, diuretice, digitalice. Uneori se recurge la dializă, hemodializă, plasmafereză, dializă peritoneală. Antibioterapia previne infecția.

Tireotoxicoza la bătrâni

Încă din 1931 a fost descrisă o formă particulară a bolii la bătrâni, așa-numitul „hipertiroidism apathetic” (LANEY). S-a observat că hipertiroidienii vârstnici nu manifestă același grad al simptomelor adrenergice ca subiecții mai tineri. Unele simptome se întâlnesc mai rar la vârstnici : oboseala, astenia musculară, nervozitatea, transpirația, intoleranța la căldură, diareea, creșterea apetitului, tahicardia, tremurăturile, reflexele osteotendinoase hiperactive. În schimb, prezintă mai des stări confuzive, scăderea apetitului, fibrilație atrială. Adesea, acești pacienți sunt greșit diagnosticați ca având cancer, boli gastrointestinale, demență, depresie, boli cardiace, în realitate ei fiind hipertiroidieni. Uneori, hipertiroidismul este total asimptomatic, fiind descoperit doar prin explorări paraclinice (TSH foarte scăzut). Este vorba de hipertiroidism (tireotoxicoză) subclinic. Frecvența sa ar fi cam de 2% dintre bătrâni, întâlnindu-se mai frecvent la sexul feminin. Netratat, acesta poate progresa spre tireotoxicoză patentă sau poate determina complicații cardiace (extrasistole atriale, fibrilație atrială) sau osoase (scăderea semnificativă a densității minerale osoase). Tratamentul tireotoxicozei vârstnicilor se face după principiile generale deja menționate. Chiar și în cazul hipertiroidismului subclinic, se poate avea în vedere terapia cu ATS sau chiar cu ^{131}I . Bisfosfonații pot fi utilizați în cazul afectării osoase.

De reținut :

Prevalența : aproximativ 2% din populația feminină :

- incidența anuală : 3 cazuri la 1.000 de femei ;
- de 6-10 ori mai frecventă la femei decât la bărbați.

Definiție :

- termenul de „tireotoxicoză” : manifestări clinice, fiziopatologice și biochimice ce rezultă din răspunsul țesuturilor la un exces de hormoni tiroidieni. Cauzele sunt multiple ;
- termenul de hipertiroidie trebuie folosit doar când există o hiperfuncție a glandei tiroide.

Tablou clinic :

- sunt caracteristice tuturor formelor clinice („tireotoxicoză”);
- semne particulare diverselor forme clinice (de exemplu, oftalmopatia în Boala Basedow).

Investigații pentru tireotoxicoză :

- TSH, FT_4 eventual T_3 ;
- anticorpi antiroidieni : anti-TPO, anti-Tg, antireceptor TSH ;
- imagistice : eco, scintigrama ;
- altele : K, CPK.

Tratament

Posibilități generale :

- medicamentos :
 - antitiroidiene de sinteză ;
 - beta blocante ;
 - sedative ;
 - radioiod.
- chirurgical.

Terapii particulare

Boala Basedow – oricare din cele menționate.

Adenom toxic :

- preferabil chirurgical ;
- altele :
 - radioiod ;
 - necrozare cu etanol.

Hipotiroidia

Hipotiroidia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni tiroidiene, cu predominanță la sexul feminin. Comun tuturor formelor de hipotiroidie este sindromul complex determinat de lipsa sau deficitul acțiunii hormonilor tiroidieni asupra diverselor metabolisme, aparate și sisteme. Pentru forma severă de hipotiroidie se folosește termenul de „mixe-dem”, oarecum impropriu, deoarece acesta înseamnă doar manifestarea cutanată a bolii.

Cauzele hipotiroidiei

Hipotiroidia poate fi primară, secundară sau terțiară, organul primar afectat putând fi tiroida însăși, hipofiza și, respectiv, hipotalamusul.

Ar mai putea fi discutate sindroamele de rezistență la hormoni tiroidieni, dar acestea nu duc decât extrem de rar la adevărate stări hipometabolice. Se realizează mai curând stări de tireotoxicoză în rezistența selectivă a hipofizei (vezi Refetoff) sau gușă cu eutiroidie, circumstanță obișnuită de diagnostic. Rar, mai ales la copil și ameliorându-se spontan cu timpul, se notează semne de hipometabolism cu insuficientă dezvoltare staturo-ponderală, nistagmus, hipoacuzie.

Cauze

• *Hipotiroidia primară :*

- de la naștere :
 - agenezia tiroidiană ;
 - ectopia tiroidiană ;
 - tulburări de hormonosinteză ;
 - carență severă de iod ;

- administrarea de ^{131}I femeii gravide ;
- blocaj prin ATS administrate femeii gravide.
- câștigată postnatal :
 - tiroidita autoimună – varianta atrofică ;
 - tiroidectomia chirurgicală ;
 - distrugerea tiroidei prin ^{131}I ;
 - blocarea medicamentoasă (ATS, perclorat, litiu, excesul de iod, amino-glu-tetimida, etionamida, sulfamide, nitroprusiatul de sodiu).
- **Hipotiroidii secundare** – afecțiunile ce afectează hipofiza și realizează un deficit primar de TSH : cei „9 I” ai autorilor americani („The 9 I’s” – *infarction, infiltrative, injury, imunologic, iatrogenic, infections, idiopathic* și *isolated* – vezi „Hipofiza”).
- **Hipotiroidia terțiară** – afecțiunile hipotalamice ce realizează un deficit primar de TRH : tumori, infecții etc. (cele ce afectează și hipofiza).

Frecvență

- hipotiroidia neonatală : 1/2.700-1/5.000 de nou-născuți ;
- hipotiroidia clinic manifestă : 1-6 % din populația generală ;
- raportul pe sexe (F/B) : 1/1 în hipotiroidia centrală ; 7/1 în cea primară.

Hipotiroidia primară a adultului

1. **Consecințele deficitului de hormoni tiroidieni asupra diverselor aparate și sisteme, metabolisme :**
 - *tegumente și fanere* : infiltrație mucoidă a tegumentelor, a mucoaselor, caroteno-dermie (tentă galben-ceroasă), păr uscat și rar, unghii striate, casante ;
 - *aparat cardiovascular* : debit cardiac redus, viteză circulatorie redusă, cord mare (infiltrat mucoid), epanșament pericardic, bradicardie, blocuri atrio-ventriculare sau de ramură, manifestări coronariene (angor), insuficiență cardiacă ;
 - *aparat respirator* : epanșament pleural, infiltrare mucoidă a mușchilor respiratori, deprimare a centrilor respiratori, infiltrarea mucoasei nazale cu sforăituri nocturne ;
 - *aparat digestiv* : macroglosie, peristaltism intestinal redus, constipație, distensie colică, hipotonie a veziculei biliare, calculoză biliară, sindrom edemato-ascitic cu hepatomegalie ;
 - *sistem nervos* : încetinirea funcțiilor intelectuale, „găuri de memorie”, sindroame depresive, parestezii ale extremităților, infiltrare mucoidă a fibrelor musculare, sindrom de canal carpian ;
 - *sistem muscular* : atrofie musculară sau infiltrare mucoidă a mușchilor (cu aspect pseudoatletic), lentoare a contracției și relaxării musculare (cu alungirea duratei reflexogramei achiliene), crampe musculare dureroase ;
 - *sistem osteoarticular* : poliartralgie („reumatism hipotiroidian”), creșterea densității osoase, balonizarea șei turcești ;
 - *hematopoieză* : anemie normo- sau hipocromă, normo- sau macrocitară, masă sangvină crescută, dar cu volum globular scăzut, tulburări de coagulare cu defect de adezivitate plachetară ;

- *seroase* : epanșamente lichidiene bogate în mucopolizaharide și colesterol la nivelul pericardului, peritoneului, pleurei, sinovialelor (poliserozite) ;
- *sistemul endocrin* : deficit suprarenalian, modificări hipofizare, afectare gonadică. Metabolismul hormonilor suprarenalieni se modifică. Se realizează o insuficiență suprarenală funcțională și reversibilă. Hipofiza se mărește prin hiperplazia tireotropă. Stimularea TRH duce frecvent la apariția unei hiperprolactinemii. La femeie apar anomalii ale ciclului menstrual cu amenoree sau spaniomenoree, menoragii cu deficit luteal, sterilitate, frigiditate, galactoree. La bărbat se notează frecvent tulburări ale dinamicii sexuale până la impotență și alterări ale spermatogenezei. Șaau turcească se poate baloniza.

Tiroidita autoimună se poate asocia cu alte boli autoimune, realizând atingeri primare multiple ale glandelor endocrine : suprarenalită (sindromul Schmidt), ooforită (insuficiență ovariană), orhită (insuficiență testiculară), pancreatită (diabet zaharat) etc.

Anomaliile metabolice sunt constante

- *metabolismul glucidic* : curba hiperglicemiei provocate este aplatizată, normală sau de tip scădere a toleranței la glucoză, în funcție de asocierea sau nu a unei afectări β -insulare ;
- *metabolismul lipidic* : scăderea catabolismului explică hiperlipidemia și hipercolesterolemia. Cresc LDL. În hipotiroidiile severe cresc și VLDL și trigliceridele din cauza depresiei activității lipoproteinlipazei. HDL au concentrații variabile ;
- *metabolismul proteic* : se notează o depresie a sintezei proteinelor hepatice, dar și a catabolismului lor. Se reduce transformarea carotenului în vitamina A. Carotenemia crescută explică tenta gălbuie. Se reduce *clearance*-ul metabolic al acidului uric, cu hiperuricemie observată mai ales la bărbați. Scade masa proteică musculară. Apar anomalii în sinteza miozinei ce pot explica anomalii ale contractilității miocardice ;
- *metabolismul fosfocalcic* : crește absorbția digestivă a calciului, crește acreția osoasă și se reduce osteoliza, determinând o creștere a densității osoase. Scad hidroxiprolina și osteocalcina. Bilanțul calcic este pozitiv ;
- *metabolismul energetic* : consumul de oxigen este redus. Scade metabolismul bazal, apare hipotermia. Hipometabolismul general explică astenia fizică, intelectuală și sexuală a bolnavului, o oarecare indiferență pentru orice se petrece în jurul său, scăderea memoriei, a spiritului de inițiativă, a atenției. Somnolența, frilozitatea, intoleranța la frig, încetinirea schimburilor respiratorii, bradicardia, scăderea motricității intestinale traduc starea hipofuncțională generală din hipotiroidie.

2. Tablou clinic :

- Forma tipică** : înmănunchează toate sau majoritatea manifestărilor descrise anterior. În forma sa cea mai severă, realizează tabloul definit impropriu prin termenul de „mixedem” sau, mai corect, „hipotiroidie gravă cu visceralizări”. Tiroida este de obicei nepalpabilă. Uneori, în carențele iodate severe, tulburări ale hormonosintezei, unele forme iatrogene, tiroidită autoimună de tip Hashimoto, se notează gușă.

b) **Forme fruste**, debutante :

- anomalii biologice fără semne clinice : forma infraclinică cu TSH crescut și FT_3 , FT_4 normale sau ușor scăzute ;
- astenie cronică matinală ;
- scăderea memoriei („găuri de memorie”), scăderea randamentului intelectual ;
- parestezii în extremități, crampe musculare ;
- digestie lentă, flatulență, constipație ;
- lipsă de îndemânare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor ;
- căderea părului ;
- edeme palpebrale matinale, tegumente uscate ;
- hipoacuzie, scăderea timbrului vocii ;
- creștere în greutate neexplicată.

c) **Forme paucisimptomatice și atipice** :

- *forme cardiace* : tulburări de ritm (bradicardie sinusală, blocuri atrio-ventriculare paroxistice sau permanente, blocuri de ramură incomplete sau complete, alte tulburări de ritm ce apar mai frecvent la debutul terapiei substitutive), manifestări cardiace : angor de efort, insuficiență cardiacă globală cu cord mare, debit cardiac foarte mic, epanșament pericardic ;
- *forme neuropsihice* : cu „încetinire intelectuală”, „găuri de memorie”, stări depressive, uneori cu bufeuri de excitație. În forma foarte gravă se ajunge la coma mixedematoasă (vezi complicațiile hipotiroidiei) ;
- *forme hematologice* : anemie normo- sau hipocromă, sideropenică, normo- sau macrocitară, pseudo-biermeriană ;
- *forme digestive* : cu constipație, megacolon, sindrom edematoascitic, hepatomegalie, depilare, tulburări de comportament, paloare ;
- *forme zise „endocrine”* : cu afectare suprarenaliană (deficit), hipofizară (mărire de volum a hipofizei, balonizare selară, hiperprolactinemie), gonadică (amenoree galactoree, spaniomenoree, sterilitate. oligospermie, impotență), pancreatică (diabet zaharat sau manifestări hipoglicemice).

Hipotiroidia secundară și terțiară a adultului

Reprezintă o stare în care tiroida este normală, dar funcționează cu încetinitorul din cauza lipsei de stimulare tireotropă. Infiltrația cutaneomucoasă este mai puțin marcată, tegumentele sunt decolorate prin lipsa acțiunii melanotrope a ACTH. Concomitent se manifestă semne ale deficitului altor axe : suprarenaliană, gonadică, somatotropă. Semnelor de tip hipotiroidian li se pot adăuga manifestări centrale de tip sindrom tumoral hipofizar.

Explorări paraclinice

Diagnosticul trebuie evocat clinic pe baza anamnezei și a examenului atent al bolnavului. Indicii clinici de tip Billewicz sunt utili mai ales practicienilor generaliști.

Algoritmul diagnostic începe cu dozarea TSH și a hormonilor tiroidieni (T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4). În hipotiroidia primară, TSH este crescut, cu T_3 , T_4 scăzute. TSH răspunde la testul

TRH. În hipotiroidiile secundare și terțiare, TSH este scăzut. În hipotiroidia secundară, TSH nu răspunde la TRH. În cea terțiară, răspunsul este pozitiv. Testele care apreciază răsunetul metabolic și tisular sunt de tip hipotiroidian în toate formele: MB scăzut, reflexograma alungită, colesterolul și alte fracții lipidice crescute, CPK crescută, hidroxiprolina scăzută, timpi sistolici alungiți, anemie de tip macrocitar.

Radioiodocaptarea și scintigrama sunt uneori necesare mai ales pentru stabilirea etiologiei. Adesea captarea este absentă sau foarte scăzută, nepermițând efectuarea scintigramei. Uneori captarea este crescută (carență iodată, tulburări ale hormonosintezei).

Determinarea titrului anticorpilor antitiroidieni (antimicrozomali, antitireoglobulină) este necesară când se suspectează originea autoimună.

Iodemia totală și ioduria pe 24 de ore crescute indică o supraîncărcare iodată de origine exogenă.

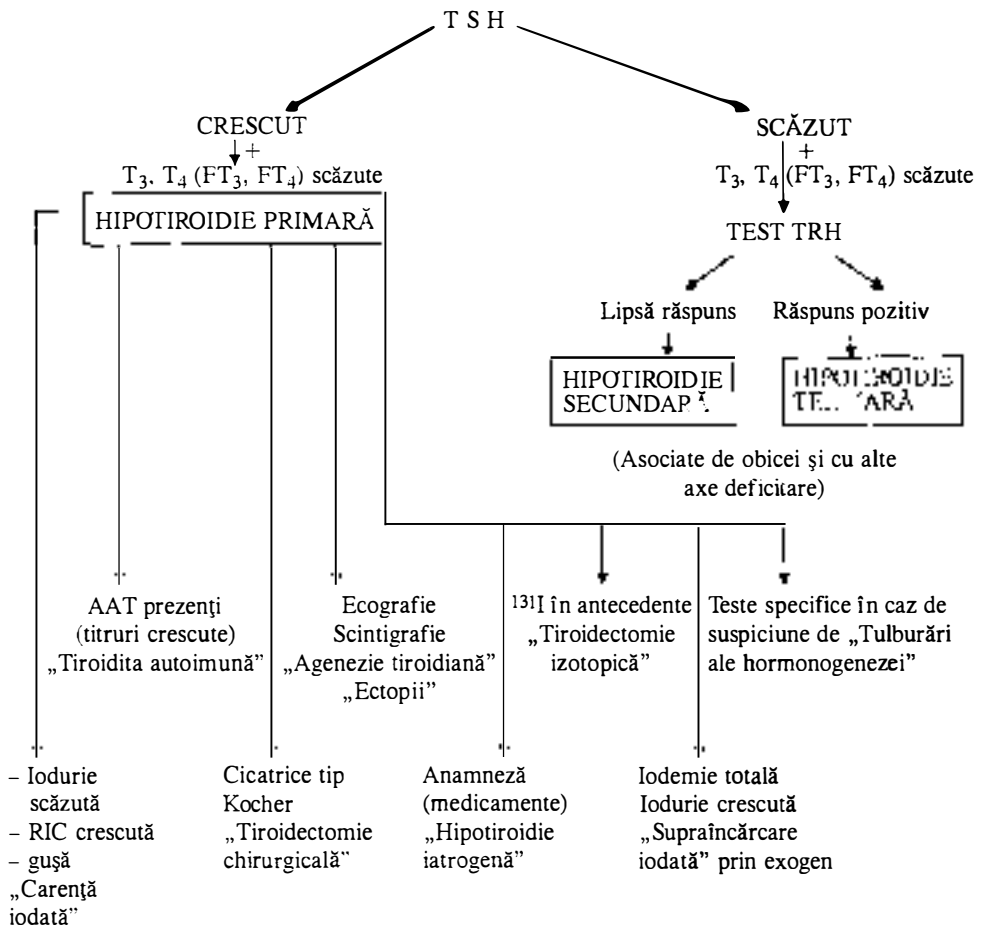


Figura 29. Algoritm de diagnostic. Semne clinice și anamneză sugerând hipotiroidie. Indice Billewicz de tip hipotiroidian

Complicații

- *cardiace* (vezi și „tablou clinic”). Simptomatologia cardiacă este frecventă. Bradicardia, blocurile A-V sau de ramură, manifestările coronariene fac parte din tabloul clinic. Hipotiroidia „protejează” într-un fel cordul prin starea hipometabolică. Revenirea prin terapie substitutivă la eutiroidie poate precipita manifestările coronariene, tulburările de ritm ;
- *neuropsihice* - uneori se notează stări depresive severe, stări confuzive, paranoide sau maniacale, alteori bufeuri de excitație ;
- *hematologice* - anemie, adesea profundă, nerăspunzând decât la terapie etiologică ;
- *coma mixedematoasă* :

Reprezintă adevărata și marea complicație, rară, dar redutabilă, cu evoluție fatală la aproximativ 50% dintre cei care o fac. Se caracterizează prin astenie progresivă, stupoare, hipotermie, hipoventilație, comă și moarte. De obicei apare iarna, la pacienți vârstnici. Poate apărea spontan sau este precipitată de frig, infecții, boli intercurrente respiratorii sau cardiovasculare, după administrarea inadecvată de analgezice, narcotice, sedative, diuretice, digitalice, anestezice, după intervenții chirurgicale etc. În majoritatea cazurilor (9 din 10), hipotiroidia este primară.

Tabloul clinic este de obicei evocator pentru mixedem, cu simptomatologie tipică. Hipotermia este un element caracteristic. Temperatura variază între 30-36 °C, dar poate coborî până la 24 °C. ECG este caracteristică : bradicardie, microvoltaj, alungirea intervalului QT. Ecocardiografic se notează cardiomegalie și epanșament pericardic. EEG nu este specifică : traseu puțin amplu, sărac în unde alfa și fără răspuns la stimularea luminoasă. Tensiunea arterială este variabilă. Biologic se notează TSH crescut (rar scăzut), T_3 , T_4 și fracțiile libere scăzute, hiponatremie, hematocrit și protidemie scăzute (hemodiluție), hipoglicemie, osmolaritate urinară crescută, ADH crescut, acidoză respiratorie, anemie, creșterea CPK și LDH.

Tratament

Tratamentul hipotiroidiei, indiferent de forma sa clinică, este substitutiv, prin administrarea de hormoni tiroidieni. În formele iatrogene se poate vorbi și de o revenire la eutiroidie prin întreruperea administrării preparatelor ce blochează hormonosinteza.

Preparatele de hormoni tiroidieni disponibile în România sunt menționate în anexe.

Echivalențele medicamentoase sunt : 100 mg de extract tiroidian = 125-150 μ g LT_4 = 300 μ g DT_4 = 50 μ g T_3 . LT_4 reprezintă tratamentul de ales.

Nu se poate vorbi de o doză standard de hormoni tiroidieni. Fiecărui bolnav i se va adapta doza în funcție de severitatea deficitului său hormonal.

Tratamentul trebuie să fie progresiv, mai ales la vârstnici și în caz de hipotiroidie severă. Se începe cu doze zilnice de 25 μ g LT_4 și se urcă treptat, la interval de 7-14 zile, la doze de 50, 75, 100, 125 μ g etc. până ce se atinge starea de eutiroidie. În cazul unui deficit total tiroidian, doza necesară la adult este de 150-200 μ g/zi. La subiecții bătrâni și coronarieni este recomandabilă administrarea concomitentă de β -blocante, coronarodilatatoare, blocante ale canalului de calciu. În hipotiroidia severă se face concomitent și terapie cortizonică (în doză substitutivă). În hipotiroidia secundară și terțiară se face concomitent substituție cu glucocorticoizi, estroprogestative sau androgeni, eventual GH.

Eficacitatea terapiei se apreciază după starea clinică, normalizarea statusului hormonal și a parametrilor indicând acțiunea hormonilor tiroidieni la nivelul țesuturilor receptoare. De obicei, tratamentul durează toată viața.

Se va ține cont și de posibilele interacțiuni medicamentoase : hormonii tiroidieni potențează acțiunile antivitaminice K, antidepresivele triciclice, reduc acțiunea hipoglicemiantelor. Acțiunea lor este redusă de colestiramină. Se notează potențializarea reciprocă cu antidepresivele triciclice.

Schemă de tratament :

1. Subiect de 45 de ani – „hipotiroidie primară fără complicații”.
 - Euthyrox 25 $\mu\text{g}/\text{zi}$ 10 zile. Se crește doza treptat, din 10 în 10 zile, sub supraveghere clinică, biologică (TSH) și ECG. Doza finală 100-200 $\mu\text{g}/\text{zi}$.
2. Subiect de 55 de ani – „hipotiroidie primară severă. Cardiopatie ischemică”.
 - Euthyrox 25 $\mu\text{g}/\text{zi}$ 14 zile. Se crește doza treptat, din două în două săptămâni, până la obținerea eutiroidiei. Supraveghere clinică biologică (TSH), ECG ;
 - Propranolol 20 mg \times 3 ori/zi.

Tratamentul comei mixedematoase – reprezintă o urgență :

- se corectează tulburările respiratorii prin administrarea de oxigen pe sondă nazală sau ventilație asistată ;
- reîncălzire progresivă într-o încăpere la 22 °C ;
- administrare de hormoni tiroidieni : T_4 300-500 μg i.v. (7 $\mu\text{g}/\text{kgc}$) sau T_3 20-40 μg i.v. la 6 ore, apoi T_4 75-100 $\mu\text{g}/\text{zi}$. În lipsa preparatelor injectabile de hormoni tiroidieni, acestea pot fi preparate de urgență la farmacia spitalului. Se pot administra și preparate sub formă de comprimate prin tub nazogastric ;
- se corectează tulburările hidroelectrolitice și glicemice : administrare cu prudență de soluție de NaCl și ser glucozat hipertonic ;
- corectarea tulburărilor cardiovasculare : se tratează o insuficiență cardiacă eventuală, se corectează un eventual colaps cardiovascular (transfuzii sanguine) ;
- antibioterapie în caz de infecții ;
- hemisuccinat de hidrocortizon 100 mg i.v. urmat de 50 mg i.v. din 6 în 6 ore. Dozele vor fi diminuate și se trece la terapie per os, în funcție de evoluție.

Hipotiroidia copilului

Frecvența hipotiroidiei (mixedemului) congenitale este de 1/2700-1/5000 nașteri. Hipotiroidia copilului poate fi câștigată oricând în cursul copilăriei.

Cauze

Cauzele hipotiroidiei copilului au fost enumerate mai sus (vezi cauzele hipotiroidiei).

- ***tulburările de morfogeneză*** (agenezia, ectopia) sunt mai frecvente la sexul feminin. Reprezintă aproximativ 75% dintre cauzele de hipotiroidie congenitală. În caz de ectopie, hipotiroidia este de obicei moderată :

- **tulburările de hormonogeneză** reprezintă 10-15% dintre cazurile de hipotiroidism congenital. Reprezintă deficite enzimatiche înăscute ale sintezei hormonilor tiroidieni. Sunt descrise mai multe asemenea tulburări. Cele mai importante sunt :
 - *defecte ale transportului de iod* : situație extrem de rară, captarea iodului radioactiv nu se poate face. Recesiv – autosomal ;
 - *defecte de organificare a iodului*. Se caracterizează prin anomalii ale peroxidazei și ale sistemului de generare a H_2O_2 . Recesiv – autosomal. Frecvența este de 1/25.000 de familii. Au fost descrise mai multe mutații ale genei peroxidazei. Este împiedicată iodarea radicalilor tirozinici ai tireoglobulinei. Una dintre manifestările clinice ale defectului de organificare este sindromul Pendred, caracterizat prin gușă, hipotiroidie, surditate senzorio-neurală congenitală. Testul la perclorat este pozitiv ;
 - *defectul în sinteza sau mecanismul de cuplare a tireoglobulinei*. Autosomal – recesiv. S-au descris mai multe mutații responsabile de anomaliile structurale ale tireoglobulinei. Anomaliile pot interesa aminoacizii sau carbohidrații structurali. Din punct de vedere clinic, este vorba de subiecți cu gușă și hipotiroidie severă și concentrații plasmatice ale Tg nule sau normale, dar cu structură anormală ;
 - *defectul de eliberare* (peptide serice iodate anormale). Se caracterizează prin hipotiroidie, gușă și valori crescute serice de iodoproteine anormale (cromatografie). Iodul legat de proteine (PBI) este crescut, dar iodul extras cu butanol (BEI) este scăzut ;
 - *defectul de deiodare*. MIT și DIT generate prin proteoliza Tg în timpul eliberării T_3 și T_4 nu pot fi deiodate. Recircularea și conservarea iodului este deficitară. Se ajunge la o pierdere urinară excesivă de MIT și DIT, cu status hipotiroidian și gușă. Autosomal – recesiv.
- **insensibilitatea la TSH** este datorată unei mutații în domeniul extracelular al receptorului TSH. Pacienții nu au gușă, iar tiroida nu răspunde nici la TSH endogen, nici la cel exogen. Hipotiroidia este de obicei frustă. Uneori, subiecții pot fi chiar eutiroidieni prin creșterea compensatorie a secreției de TSH. Un asemenea tip de anomalie se poate nota în pseudohipoparatiroidia tip Ia (sindromul Albright) ;
- **hipotiroidia centrală**. Se observă la aproximativ 5% dintre cazuri. De obicei se asociază cu alte deficite trope.
Se observă în malformații congenitale ale liniei mediane a sistemului nervos central, în sindromul de displazie septo-optică, tumori hipotalamo-hipofizare, traumatisme la naștere. S-au notat și anomalii structurale ale TSH ;
- **deficitul sever de iod** (vezi IDD) poate produce hipotiroidie congenitală. Se întâlnește în regiunile carentate sever în iod și induce cretinism endemic mixedematos cu tablou de tip hipotiroidian sau cretinism neurologic (cu surdomutitate, deficit mental, spasticitate). Prevalența unuia sau altuia dintre cele două tipuri este determinată geografic. Forma mixedematoasă pare a predomina în zonele cu deficit concomitent de seleniu, producându-se un exces de H_2O_2 care determină distrucția tiroidei ;
- **aproximativ 10% din hipotiroidismul congenital este tranzitoriu** și se datorează anticorpilor blocați antireceptor TSH materni transferați fătului, ingestiei materne de compuși cu proprietăți antitiroidiene (iodul în cantități mari, ATS etc.), prematurității (cu imaturitate hipotalamică).

Tablou clinic

Hipotiroidia congenitală este boala endocrină pediatrică cea mai frecventă.

La naștere, tabloul clinic este variat, mergând de la un aspect absolut caracteristic până la aparența normală, fiind necesare săptămâni sau luni până ce diagnosticul clinic poate fi evocat. Nou-născutul hipotiroidian poate fi post-maturat (vârsta gestațională peste 42 săptămâni), supraponderal (peste 4.000 g), hipoterm, cu piele rece, edeme periferice, distensie abdominală, fontanelă posterioară peste 5 mm în diametru, fontanelă anterioară largă, nas trilobat, hipertelorism, macroglosie, icter prelungit (peste 3 zile), dificultăți de alăptare, letargie, cianoză. Ulterior apare constipația, abdomenul este destins, apar hernia ombilicală, hipotonia generală, tegumentele se infiltrează (mixedem), devin galben-carotinemice, vocea este răgușită. Copilul este foarte păros. Părul neonatal și lanugo sunt abundente; perii sunt aspri, groși. Pe măsură ce copilul înaintază în vârstă, apar noi și noi semne care traduc întârzierea în dezvoltarea psihomotorie: nu ține capul ridicat la 3 luni, apariția dentiției este retardată, nu stă în șezut la 6 luni, nu face primii pași, nu pronunță primele cuvinte la vârstele normale. Întârzierea creșterii este elementul major al tabloului clinic; persistă proporțiile juvenile ale corpului. Vârsta osoasă este întârziată; apare disgezezia epifizară (vezi explicațiile paraclinice ale tiroidei). Curba de creștere se îndepărtează din ce în ce mai mult de mediană. Apare un nanism dismorfic cu brahi-schelia segmentului inferior. Mersul este legănat („mers de rață”). Dentiția permanentă este de asemenea întârziată. Dezvoltarea intelectuală este afectată de la aspect de cretinism mixedematos, în formele severe ale bolii, la diverse grade de reducere ale QI, în formele medii sau fruste. Maturarea sexuală este de obicei întârziată, dar sunt și cazuri cu pubertate precoce (vezi „Pubertatea precoce”).

Examenul clinic al tiroidei este important. Aceasta poate lipsi (agenezie, ectopie, distrucție) sau poate fi mărită (gușă) în caz de carență iodată, administrare de gușogene, tulburări de hormonosinteză. Gușa este de obicei difuză, adesea având un caracter familial.

Explorări paraclinice

În cazul hipotiroidiei congenitale, strategiile diagnostice depind de efectuarea sau nu a *screening*-ului neonatal.

Ținând cont de frecvența bolii, un asemenea *screening* este obligatoriu. Se măsoară TSH și/sau T_4 în sângele colectat din talon, la 3-5 zile de la naștere. Există metode de dozare a T_4 și TSH din picătură uscată de sânge trimisă la laborator pe o hârtie absorbantă (hârtie Macherey 818). Dozarea se poate face RIA, radioimunologic sau imunoenzimatic. În caz de test pozitiv, se impune o rapidă explorare clinică și paraclinică a copilului respectiv. Dacă nu se face depistare *screening*, obstetricianul, neonatologul, medicul care urmărește copilul va fi atent pentru a observa cel mai mic semn ce ar putea sugera o hipotiroidie.

Diagnosticul va fi confirmat prin dozarea TSH, T_3 , T_4 și, eventual, examenul scheletului (vezi explorări paraclinice ale tiroidei), iar pentru a stabili cauza se face examen ultrasonografic, scintigrafic, dozarea Tg, explorări specifice pentru tulburările de hormogeneneză (vezi explorările paraclinice ale tiroidei).

În cazul hipotiroidiei dobândite a copilului, indiferent de vârsta acestuia, strategia diagnostică este cea aplicată adultului.

Sunt totuși câteva examene particulare: morfograma (indică aspectul dizarmonic al acesteia), urmărirea curbei de creștere (se îndepărtează de curba standard), determinări

ale QI. Testele psihomotorii vor servi și ca punct de reper pentru supravegherea dezvoltării acestor copii.

Markerii acțiunii hormonilor tiroidieni, deși nu sunt specifici și sensibili, sunt utili (vezi explorări paraclinice).

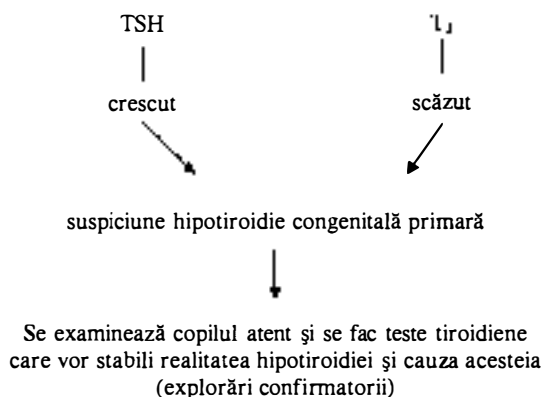


Figura 30. Algoritm de diagnostic. Screening neonatal

Algoritmul de confirmare este aproximativ același ca pentru hipotiroidia adultului.

Tratament

În hipotiroidia neonatală, tratamentul substitutiv trebuie să fie prompt și în doză adecvată. Regula generală este de a da doze care să mențină T_4 seric în jumătatea superioară a limitelor normale. Se începe cu LT_4 în doză de 10-15 $\mu\text{g/kg/zi}$ în primele 6 luni, apoi se ajustează doza la intervale de 4-6 săptămâni în următoarele 6 luni și la 2-3 luni ulterior.

Un tratament corect asigură o dezvoltare intelectuală normală.

Dacă substituția se face cu alte preparate, se vor folosi doze echivalente.

Supravegherea tratamentului se face prin dozări periodice de TSH, T_4 , prin urmărirea maturării osoase, a curbei de creștere și mai ales a parametrilor dezvoltării intelectuale.

Tabelul 7. Doze de T_4 pentru tratarea mixedemului congenital

Vârsta	$\mu\text{g/Kg/zi}$	DOZA $\mu\text{g/zi}$
1-6 luni	7-12	25-50
6-12 luni	6-8	50-75
1-5 ani	4-6	75-150
5-10 ani	3-5	100-200
10-20 ani	2-3	100-250

Sursa: Fisher, apud Kriger-Bardin, 1985-1986.

În cazul depistării antenatale a hipotiroidiei congenitale (prin dozare de T_4 și TSH în lichidul amniotic), s-au făcut încercări reușite de tratament antenatal prin injecții intraamniotice de LT_4 .

În hipotiroidia câștigată în cursul copilăriei, principiile și mijloacele de tratament sunt cele ale hipotiroidiei adultului. O atenție specială se va acorda dezvoltării somatopsihice.

În hipotiroidiile secundare și terțiare, principiile de tratament sunt cele menționate la insuficiențele hipotalamo-hipofizare.

Hipotiroidia la vârstnici

Mulți autori consideră că tabloul clinic al hipotiroidiei este mai rar întâlnit la bătrâni. Se pare totuși că frecvența semnelor și simptomelor este comparabilă cu cea a subiecților hipotiroidieni mai tineri, dar prezența lor este adesea atribuită unei naturi nespecifice. Manifestările de hipotiroidie la bătrâni sunt cel mai adesea atribuite unor boli medicale cronice, folosirii diverselor medicamente, depresiilor sau altor factori. Din această cauză, diagnosticul hipotiroidiei la bătrâni este de multe ori întârziat.

Uneori, hipotiroidia este „subclinică”, descoperită doar prin constatarea unor valori mari ale TSH. Această stare se întâlnește la 1,4-7,8% dintre bătrâni, fiind mai frecventă la bărbați (7-17%). Rata progresiei spre hipotiroidie patentă este de 2-5% anual, în special când subiecții prezintă anticorpi antitiroidieni.

Există patru riscuri potențiale ale hipotiroidismului subclinic : progresia către un tablou clinic evident, efecte cardiovasculare, efecte asupra nivelului lipidelor, efecte neurologice și psihiatrice (stări depresive, tulburări mnezice, polineuropatie etc.).

Tratamentul hipotiroidiei vârstnicului va ține cont de recomandările deja menționate.

Se recomandă tratament chiar și în hipotiroidismul subclinic, începând tot cu doze mici de tiroxină (25 $\mu\text{g}/\text{zi}$).

Tiroidite – strumite

Termenul de tiroidită definește un proces inflamator sau infecțios apărut la un subiect cu tiroidă normală până în acel moment. Strumita semnifică un asemenea proces apărut pe o tiroidă anterior remaniată gușogen. Sunt afecțiuni frecvente, preponderent la sexul feminin.

Clasificare

- tiroidite acute microbiene :
 - supurate ;
 - nesupurate.
- tiroidita subacută De Quervain ;
- tiroidite cronice :
 - nespecifice :
 - autoimune (limfocitare cronice) ;
 - lemnoasă Riedl.
 - specifice :
 - TBC ;
 - lues ;
 - actinomicoză.

Tiroidita acută microbiană

Este o afecțiune rară. Reprezintă aproximativ 0,5% din patologia tiroidiană.

Tablou clinic

Tabloul clinic evidențiază o tiroidă mărită, uneori cu roșeață tegumentară, dureri locale spontane și la palpare, uneori fluctuența localizată la nivelul abcesului. Bolnavul prezintă febră, disfagie, dispnee, disfonie, tuse. Uneori se complică cu mediastinită, fistulizare externă sau în organele vecine, compresiuni, tromboză vasculară, paralizii corzilor vocale.

Tablou paraclinic

Tabloul paraclinic este evocator. Ecografia evidențiază o zonă hipoeogenă. Scintigrafia (nu este necesară!) pune în evidență o zonă hipo- sau afixatoare. Tabloul hematologic este caracteristic infecțiilor microbiene cu VSH crescut, leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă. Puncția cu ac subțire (ABC) permite afirmarea naturii infecțioase a afecțiunii, izolarea germenului și antibiograma.

Tratament

Tratamentul constă în administrarea de antibiotice. În caz de supurație, se practică drenajul chirurgical.

Tiroidita De Quervain

Sinonime : tiroidită subacută, tiroidită Crile (după numele autorului care, în 1948, a descris tabloul anatomopatologic), tiroidită granulomatoasă, tiroidită pseudotuberculoasă, tiroidită cu celule gigante, tiroidită virală.

Este o afecțiune relativ frecventă, predominantă la femeia adultă. Se întâlnesc și forme juvenile.

În aproximativ jumătate dintre cazuri se notează în antecedentele recente infecții respiratorii superioare.

Tablou clinic

Tabloul clinic este dominat de durere locală sau iradiată la distanță (mimând dureri dentare sau otice), febră, astenie marcată, mărirea de volum a tiroidei cu aspect difuz sau nodular. Evoluția naturală a bolii cuprinde mai multe faze care durează fiecare de la 1 până la 4 luni, în final ajungându-se la vindecare, fiind o afecțiune inflamatorie auto-limitantă. Durata generală a bolii netratate este de cca 6 luni. Procesului inițial distructiv îi urmează o fază de regenerare și vindecare.

Din punct de vedere funcțional, se poate asista la o primă fază de tireotxicoză secundară eliberării de hormoni tiroidieni prin procesul distructiv, urmată de o altă de eutiroidie corespunzând scăderii la valori normale a hormonilor tiroidieni, apoi o fază de hipotiroidie

traducând incapacitatea parenchimului tiroidian afectat de a asigura o secreție normală și, în fine, revenirea la eutiroidie cu recuperare funcțională.

Explorări paraclinice

Explorările paraclinice sunt sugestive. VSH este foarte mărită, uneori peste 100 mm la o oră. Proteinograma indică o hiper α_2 și hiper β globulinemie. Ecografia arată o arie hipoecogenă cu întindere variabilă, uneori afectând întreaga glandă, dar de obicei limitându-se la o anumită zonă. Urmărirea ecografică în dinamică permite evidențierea refacerii parenchimului normal și dispariția hipoecogenității. Scintigrama arată o zonă de hipocaptare. În dinamică se poate nota reapariția captării. Nu este un examen indispensabil. Anticorpii antitiroidieni sunt nedetectabili sau au titruri scăzute. Puncția cu ac subțire poate permite evidențierea celulelor gigante caracteristice. Valorile TSH, T_3 , T_4 sunt variabile, reflectând evoluția bolii. În stadiul tireotoxic care durează 1-2 luni, TSH este scăzut, iar T_3 , T_4 crescute. Urmează o perioadă de normalitate hormonală de aproximativ o lună. Se instalează apoi hipotiroidia cu TSH crescut și T_3 , T_4 scăzute pentru o durată de 2-3 luni. În final, tabloul hormonal se normalizează, reflectând vindecarea.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu alte tiroidite, cu nodulii tiroidieni de altă natură, cu cancerul tiroidian, cu alte tireotoxicoze, cu cancer ale esofagului, faringelui, laringelui. Examenul clinic atent și explorările paraclinice adecvate permit un diagnostic sigur.

Tratament

Tiroidita subacută se poate vindeca spontan în câteva săptămâni sau luni. Tratamentul medicamentos se impune însă pentru a îndepărta disconfortul bolnavului și a evita o evoluție nefavorabilă. În formele ușoare se vor administra antiinflamatoare nesteroidiene : aspirină 3 g/zi, diclofenac, ketoprofen, naproxen etc. În formele medii și severe se preferă corticoizi : prednison 40-60 mg/zi.

Ameliorarea tabloului clinic este spectaculară. După 24 de ore, palparea tiroidei nu mai este dureroasă, iar anxietatea bolnavului scade. Durata tratamentului trebuie să fie de 4-6 săptămâni pentru a evita recidivele. Dozele de corticoizi se scad în funcție de starea clinică, VSH, aspectul ecografic. În general, evoluția este favorabilă, ajungându-se la vindecare. Rarisim, persistă noduli tiroidieni sau hipotiroidie definitivă.

Tiroidita limfocitară cronică (autoimună)

Este una dintre cele mai frecvente afecțiuni tiroidiene. Afectează aproximativ 10-12 % din populație. Predominanța feminină este netă, raportul femei/bărbați ajungând la 9/1 în cazul tiroiditei Hashimoto. Cuprinde mai multe entități :

- forma cu gușă (tiroidita Hashimoto clasică) ;
- tiroidita limfocitară a copilului și adolescentului (2/3 dintre gușile acestor vârste !) ;
- tiroidita atrofică (cauza principală a mixedemului „idiopatic”) ;

- tiroiditele silențioase ;
- tiroidita de post-partum (2-7% dintre femeile gravide !) ;
- tiroiditele focale.

Tiroidita Hashimoto se asociază adesea cu alte afecțiuni autoimune :

- poliendocrinopatii : diabet insulino-dependent, insuficiență corticosuprarenală (sindromul Schmidt), hipofizită, ovarită, hipoparatiroidie ;
- vitiligo, anemie Biermer, sindromul Sjögren, lupus, poliartrită reumatoidă, dermatomiozită, polimiozită, miastenii, pneumopatie interstițială, glomerulopatie.

Anatomopatologic

Se notează un proces citolitic și degenerativ cu infiltrare limfoplasmocitară a țesutului tiroidian. Se notează grade diferite de fibroză și distrucție a celulelor epiteliale foliculare. Se pot forma foliculi limfoizi și centri germinali. Celulele foliculare epiteliale sunt frecvent mărite și conțin citoplasmă bazofilă (celule Hürtle).

Etiopatogenie

Etiopatogenia tiroiditei autoimune are încă multe necunoscute. Există o predispoziție genetică cu afectarea tipurilor HLA DR₃ și DR₅. Factorii de mediu (infecții, excesul de iod, substanțe toxice) pot juca un rol.

Afectarea țesutului tiroidian implică mecanisme imune umorale și mediate celulare, interesând anticorpii antitireoglobulină, antiperoxidază, antireceptor TSH (mai rar) și celulele T autoreactive activate. Specificitatea modalităților ce conduc fie spre forma cu gușă, fie spre atrofie nu este lămurită.

Clinic

În tiroidita Hashimoto se notează gușa difuză (cu aspect de cauciuc) sau nodulară, uneori cu adenopatie laterocervicală. Din punct de vedere funcțional, se notează eutiroidie (în 80% dintre cazuri), hipotiroidie (15%) sau hipertiroidie (5% dintre cazuri, desemnate cu termenul de Hashitoxicoză).

Explorări paraclinice

Explorările paraclinice confirmă diagnosticul.

Anticorpii antitiroidieni (anti-Tg și antiperoxidază) sunt prezenți în toate cazurile și în titruri crescute. Evolutiv, anticorpii anti-Tg pot dispărea, dar cei antiperoxidază persistă ani de zile. În 15-20% dintre cazuri se notează prezența anticorpilor inhibitori antireceptor TSH.

Dozajele hormonale indică valori concordante cu statusul clinic : TSH, T₃, T₄ normale în forma eutiroidiană, TSH crescut, T₄ și T₃ scăzute în forma hipotiroidiană, TSH scăzut și T₃, T₄ crescute în Hashitoxicoză. Electroforeza proteică indică hipergamaglobulinemie.

Ecografic, se notează hipoecogenitate. Scintigrafic, imaginile sunt variate : de la aspect de fluturi cu exces de captare în formele cu hipertiroidie, până la imagini sărace, cu valori ale captării nule.

Puncția cu ac subțire (ABC) permite evidențierea infiltrației limfoplasmocitare.

Tratament

Corticoterapia este ineficăce asupra procesului autoimun. În formele cu hipotiroidie, se administrează hormoni tiroidieni după schemele deja discutate. În formele cu hipertiroidie (Hashitoxicoze), tratamentul logic este cu antitiroidiene de sinteză. Tratamentul chirurgical poate fi recomandat în caz de nediminuare a volumului gâtului, în cazurile cu fenomene compresive sau în caz de dubii diagnostice (cu limfomul sau carcinomul tiroidian).

Variante ale tiroiditei autoimune

- *tiroidita copilului și adolescentului* reprezintă o cauză majoră de gușă la această vârstă. Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic, ecografic și – mai ales – imunologic. Terapia cu LT₄ se impune ;
- *tiroidita atrofică* reprezintă cauza comună a mixedemului zis „idiopatic”. Evoluția este de obicei ascunsă, hipotiroidia instalându-se progresiv ;
- *tiroidita silențioasă sau nedureroasă* este considerată a fi identică cu tiroidita post-partum, dar apărând în afara sarcinii. Afectează ambele sexe, ceva mai frecvent femeile (1,5/1), între 30 și 60 ani. Frecvența prezenței anticorpilor antitiroidieni la subiecții vârstnici este mare (până la 15 % !). Valorile crescute ale TSH, cu hipotiroidia subclinică întâlnită de obicei, pot implica o terapie cu LT₄, pentru a se evita riscul aterogen ;
- *tiroidita de post-partum* afectează 2-7 % dintre femeile gravide, la 2-12 luni după naștere. Sunt predispușe grupele HLA DR 3, 4, 5. Activarea procesului autoimun este consecința activității imunologice *rebound*, ce apare după naștere, după un status relativ și parțial de imunosupresie, caracteristic perioadei de sarcină. Faza hipotiroidiană urmează unei faze de hipertiroidie și se manifestă la 5-7 luni în post-partum. Se poate traduce printr-un status hipotiroidian caracteristic, dar de obicei este asimptomatică sau tabloul clinic este frust. În circa 20 % dintre cazuri, hipotiroidia este permanentă. Tablourile clinic, hormonal și imunologic permit diagnosticul. Tratamentul nu este totdeauna necesar. În faza de hipertiroidie se pot administra β-blocante și sedative. Hipotiroidiile simptomatice necesită tratament cu hormoni tiroidieni ;
- *tiroidita focală* se prezintă clinic ca un nodul tiroidian. Se impune totdeauna diagnosticul diferențial cu tumori maligne.

Tiroidita lemnoasă (fibroasă) – Riedel

Este o afecțiune excepțională (sub 1 % dintre tiroidite, sub 1‰ dintre tiroidectomii). Se întâlnește mai frecvent la femeile adulte, dar se poate întâlni și la tineri. Este vorba de o fibroză tiroidiană ce se poate asocia cu alte afecțiuni fibrozante cum ar fi fibroza mediastinală și/sau retroperitoneală, colangita fibroasă, pseudotumora orbitară, fibroza glandelor lacrimale și fibroza parotidelor. S-a propus și tratamentul cu Tamoxifen.

Anatomopatologic

Structura tiroidei este complet dezorganizată, procesul de fibroză interesând atât glanda, cât și elementele extratiroidiene. Caracteristice sunt leziunile vasculare al căror stadiu final este o obstrucție printr-o scleroză hialină densă.

Tablou clinic

Tabloul clinic este necaracteristic. Semnele de compresiune sunt dominante : disfagie, disfonie, dispnee, tuse seacă. Tiroida este mărită difuz sau cu noduli, extrem de dură la palpare. Procesul de scleroză poate interesa și mușchii anteriori ai gâtului. De obicei, bolnavii sunt eutiroidieni, rar hipotiroidieni.

Explorări paraclinice

Explorările paraclinice nu sunt caracteristice. Tabloul hormonal este de tip eutiroidian sau – rar – hipotiroidian. Sindromul inflamator este discret. Anticorpilor antitiroidieni sunt absenți. Ecografic, se notează hipoecogenitate. Valorile iodocaptării sunt scăzute. Scintigrama nu este caracteristică. Aspectul obișnuit este eterogen. În general, clinic și chiar paraclinic, diagnosticul evocat este cel de cancer tiroidian.

Tratament

Această suspiciune, ca și tabloul compresiv impun intervenția chirurgicală. Ulterior se face terapie substitutivă cu hormoni tiroidieni. S-a propus și tratamentul cu Tamoxifen.

Tiroidita bacilară

Este o afecțiune extrem de rară, dar, din păcate, încă prezentă în cazuistica noastră. Se poate întâlni în cursul unui proces miliar sau ca o formă cazeoasă, mimând în parte tabloul clinic al unei tiroidite acute supurate. Se asociază de obicei cu alte localizări ale tuberculozei, în special pleuropulmonare.

Tiroida poate fi mărită difuz de volum sau – cel mai adesea – cu aspect nodular.

Diagnosticul se bazează pe antecedente, aspectul clinic, asocierea cu alte localizări, intradermoreacția la tuberculină și, mai ales, pe puncția cu ac subțire care permite identificarea bacilului Koch la examenul direct sau prin însămânțare pe mediul Löwenstein sau intraperitoneal la cobai.

Tratamentul este specific, antibacilar. Uneori se impune intervenția chirurgicală pentru drenaj. Alteori se practică tiroidectomia mai mult sau mai puțin întinsă.

Tiroiditele micotice

Sunt afecțiuni rarissime. Agenții responsabili sunt *Aspergillus* (cel mai frecvent), *Coccidioides imunitis*, *Candida*, *Allesheri boydii*. Se realizează abcese focale și leziuni hemoragice.

Gușile nodulare și cancerul tiroidian

Nodulii tiroidieni

Nodulul tiroidian este definit ca o tumefacție localizată a glandei tiroide. Descoperirea clinică a unui nodul evocă totdeauna posibilitatea unei tumori maligne, întrucât în 95% dintre cazuri cancerul tiroidian se prezintă sub această formă. Frecvența nodulilor tiroidieni este mare și depinde de modul de examinare. La examenul clinic simplu sunt descoperiți la 4-7% dintre subiecții examinați, frecvența fiind mai mare în zonele de gușă endemică : 5-20%. Frecvența lor reală este mult mai mare și crește cu vârsta. Pe studii necroptice mai vechi se notau frecvențe de 40-50% (30-60%). Acestea au fost confirmate în era ecografică. Examinarea ecografică, în funcție de rezoluția aparatului, decelează noduli tiroidieni la 16-67% dintre subiecți (un studiu efectuat în Clinica de Endocrinologie din Iași a demonstrat că 27,37% dintre bărbații aparent fără patologie tiroidiană cunoscută și 30,3% dintre femei prezentau noduli tiroidieni, dintre care 60% cu dimensiuni mai mici de 1 cm. Ecografic, 50% dintre subiecții cu noduli clinic solitari au de fapt noduli multipli.

Incidența nodulilor tiroidieni prezintă variabilitate geografică în raport cu aportul iodat și riscul de iradiere accidentală. Incidența nodulilor tiroidieni este mult mai mare la femei decât la bărbați și de aceea decelarea unui nodul tiroidian ridică mai frecvent problema unei neoplazii maligne.

În patologia pediatrică, prevalența nodulilor este de aproximativ 1-2%. Prevalența crește liniar cu vârsta, nodulii apărând spontan cu o rată de aproximativ 0,08% pe an. Prevalența cancerului tiroidian este mică : 1,3% dintre toate tipurile de cancer, 0,3% dintre decesele prin cancer, 5-10% dintre nodulii solitari, 10-15% dintre nodulii „reci” scintigrafic. Riscul malignității este mai mare în cazul nodulilor întâlniți în boala Basedow. Se citează o frecvență a cancerului de 23% la nodulii reci apăruiți la basedowieni. Aproximativ 6-27% dintre nodulii tiroidieni solitari sunt chistici sau parțial chistici. Majoritatea sunt benigne, cu toate că se observă – rar – și o degenerescență a leziunilor maligne. Nodulii chistici reprezintă așadar o degenerare chistică a unor substraturi patologice diferite.

Diagnosticul și natura nodulilor se stabilesc prin anamneză corectă și avizată, examen clinic, ecografic, scintigrafic (numai uneori!) și, mai ales, prin puncție tiroidiană cu ac subțire.

Procese patologice care pot induce apariția de noduli tiroidieni sunt variate :

- tiroidite focale ;
- zone dominante ale unei guși multinodulare ;
- chisturi tiroidiene, paratiroidiene, de canal tireoglos, branhiale ;
- hiperplazie compensatorie a unui lob în caz de agenezie a lobului controlateral ;
- hiperplazie reziduală după procese distructive ale parenchimului tiroidian (tiroidite, iod radioactiv, intervenții chirurgicale etc.) ;
- tumori benigne (adenoame) :
 - foliculare :
 - coloide, macrofoliculare ;
 - fetale, embrionare ;
 - cu celule Hürthle.

- non-foliculare :
 - teratoame ;
 - lipoame ;
 - hemangioame.
- tumori maligne :
 - primare :
 - epiteliale :
 - cancere diferențiate :
 - cancer folicular ;
 - cancer papilar și mixt (foliculo-papilar) ;
 - cancer medular (al celulelor C parafoliculare).
 - cancer nediferențiat.
 - non-epiteliale :
 - sarcoame, fibrosarcoame ;
 - hemangioendotelioame non-Hodgkin ;
 - limfoame maligne ;
 - teratoame maligne ;
 - carcinom cu celule scuamoase.
 - secundare : metastaze canceroase (diverse tipuri : pulmon, glandă mamară, rinichi, melanom malign, coriocarcinom, limfom malign sistemic).

Anamneza

Anamneza va căuta să evidențieze eventualii factori predispozanți pentru cancerul tiroidian. Sexul feminin este mai predispus să facă boli tiroidiene, inclusiv cancer. Gușa nodulară benignă este mai frecventă la femei. Raportul dintre nodulii benigni și cei maligni este mai mare la femei. De aceea, un nodul tiroidian la un bărbat trebuie de la început să fie considerat suspect. Vârsta este de asemenea importantă. Cum cancerul tiroidian nu este mai frecvent la copii, un nodul apărut la această vârstă trebuie considerat suspect, pentru că nodulii sunt în general mai rari la această vârstă. Caracterul familial al unui cancer (medular) impune o anamneză riguroasă. O iradiere cervicală în antecedente, mai ales în timpul copilăriei, este considerată un factor de risc. Rapiditatea dezvoltării nodulului, caracterul solitar, apariția recentă a semnelor de compresiune, adenopatia jugulo-carotidiană sunt factori de suspiciune. Regresia nodului sub terapia cu T_4 indică natura benignă.

Explorări paraclinice

Sunt cele ce vor permite diagnosticul de siguranță. Titrurile mari ale anticorpilor antitiroidieni pledează pentru natura autoimună – tiroidită focală nodulară. Valorile mari ale calcitoninei indică existența unui cancer medular tiroidian.

Ecografia

Nu are elemente patognomonice pentru neoplazia malignă. Este totuși un element util de diagnostic. Ecografia permite : identificarea apartenenței tiroidiene a leziunii, stabilirea relațiilor acesteia cu structurile adiacente, reperarea nodulilor multipli în multe cazuri în care examenul clinic pune în evidență doar un nodul solitar, reperează nodulul suspect sau dominant în gușile polinodulare, identifică adenopatiile satelite, ghidează puncția cu ac subțire și permite controlul vizual când se aplică terapii nonconvenționale ale nodulilor benigni.

Caracterul anechoic, cu întărire de ecouri posterioare, indică natura chistică. Elementele ecografice de benignitate ale unui nodul sunt reprezentate de o componentă importantă chistică, cu halou sonolucenț periferic, calcificări periferice grosiere, textură hiperechoică. Un nodul malign este o masă neregulată, rău delimitată, hipoechoică. Prezența microcalcificărilor are semnificație pentru existența psamoamelor caracteristice cancerelor papilare. Leziunile chistice pot fi și maligne, dar malignitatea este mai rară decât în leziunile solide. Se consideră în general că nodulii prezentând o degenerescență microchistică și adenoamele foliculare reprezintă aproximativ 90% dintre leziunile hipoeecogene. Restul de 10% sunt reprezentate de cancere primare tiroidiene și metastaze ale altor tumori maligne. O mare parte dintre leziunile maligne pot fi deosebite de leziunile benigne prin prezența semnelor tumorale secundare : o proliferare invazivă, metastaze ganglionare.

Nodulii hipoeecogeni prezintă un risc de malignitate de aproximativ 10 ori mai mare decât nodulii hipereecogeni. Probabilitatea ca un nodul anecogen, hipereecogen sau izoeecogen să corespundă unui cancer este de aproximativ 1%. Structurile hipoeecogene pur solide prezintă un risc de malignitate de peste 8%. Pentru nodulii hipoeecogeni reci la scintigrafie, probabilitatea de malignitate depășește 15%. Chiar dacă distincția dintre diversele leziuni hipoeecogene poate fi delicată, ecografia permite reducerea la minimum a probabilității de malignitate în peste 80% dintre noduli (structurile hipereecogene și izoeecogene).

Ecografia Doppler color cu înaltă rezoluție aduce elemente suplimentare : pledează pentru benignitate haloul vascular periferic și vascularizația intranodulară săracă, iar pentru malignitate vascularizația intranodulară excesivă și creșterea fluxului vascular local.

Ecografia, alături de anamneză și examenul clinic, permite preselectiunea bolnavilor la alte examene cu viză diagnostică cum ar fi scintigrafia (eventual cu taliiu) și mai ales ABC.

Scintigrafia

Este un examen util. Se poate practica cu ^{99m}Tc pertechnetat, ^{123}I , ^{131}I , taliiu. Caracterul hipocaptor (nodul rece) este un element de risc malign.

Puncția tiroidiană cu ac subțire (ABC)

Prin sensibilitatea și specificitatea sa, reprezintă elementul major, „standardul de aur” de diagnostic paraclinic. Este un examen indispensabil în explorarea nodulilor tiroidieni. Avantajele puncției cu ac subțire sunt : tehnica facilă, rapidă, simplă și sigură, nu impune anestezie, toate leziunile sunt accesibile metodei (leziunile mici sub control ecografic), nu

produce diseminare, este acceptabilă, permite interpretarea promptă a rezultatelor și este repetabilă în caz de specimen inadecvat, are cost redus. Materialul obținut este limitat.

Singura problemă reală a ABC este diferențierea dintre leziunile foliculare benigne și cele maligne. În cazul oricărui nodul este indicată ABC. Aceasta poate (trebuie) să fie repetată în caz de noduli care se măresc repede, chisturi recidivate, examen citologic inadecvat, noduli clinic suspecti, dar citologic benigni. Imunohistochimia efectuată pe specimenul de puncție permite: detectarea tireoglobulinei, apartenența tiroidiană meta ganglionară, a NIS (ac. monoclonali), calcitoninei, antigenului carcinoembrionar, a cromograninei A (CMT), a galectinei 3 pentru diagnosticul diferențial între adenom/carcinom folicular tiroidian.

Studiile genetice efectuate pe speciemenle de puncție prin PCR permit: identificarea apartenenței tiroidiene a celulelor prin gene specifice tirocitelor: NIS, TSH-R, Tg, 5' monodeiodaza, TPO, detectarea mutațiilor RET/PTC, a mutației RET (CMT), a genelor pentru calcitonină și CEA (CMT), a activității telomerazei: cel mai fidel marker pentru cancer (82 % cancere, 14 % benigne, detectarea aneuploidiei AND și a citokeratinei pentru cancer anaplastic).

Tratamentul nodulilor tiroidieni benigni

Supravegherea și tratamentul nodulilor tiroidieni benigni depinde – în parte – de etiologia lor (a se vedea tiroiditele, gușile uni- sau multinodulare toxice, tulburările de morfogeneză etc.).

Se poate însă avea în vedere și un tratament „general”, comun mai multor tipuri de noduli benigni: observare simplă, terapie supresivă cu T_4 , tiroidectomie, terapii neconvenționale (sclerozarea chisturilor cu solvocolină sau etanol, necrozarea nodulilor parenchimatoși cu etanol). Terapia supresivă cu hormoni tiroidieni poate avea o eficacitate variabilă, de la ineficiență la reducerea volumului nodular cu 20-50%, mai frecventă în gușile polinodulare. Creșterea nodulilor sub tratament supresiv reprezintă un element de indicație chirurgicală. Vor fi excluși de la terapiile neconvenționale nodulii pacienților cu istoric de iradiere cervicală, cei cu limfadenopatie la examenul clinic, cei cu ABC suspect sau malign, cei cu noduli de volum mare (peste 20 ml).

De reținut:

1. Nodulii tiroidieni sunt clinic decelabili la 5-20% din populație, incidența nodulilor decelabili ecografic sau necroptic fiind mult mai mare.
2. Orice nodul tiroidian depistat trebuie explorat după un algoritm strict, care să deceleze un eventual cancer tiroidian: factori de risc anamnestici, ecografie, puncție cu ac subțire (cu excepția nodulilor ale căror dimensiuni îi fac inaccesibili puncției).
3. Nodulii cu citologie suspectă sau malignă, nodulii cu citologie de tip neoplazie foliculară și cei cu diametrul de peste 4 cm se operează.
4. Nodulii cu citologie benignă se observă în evoluție și li se pot aplica aspirația conținutului în cazul chiștilor, necrozarea prin injectare percutană de etanol.
5. Unii practicieni administrează ca tratament cu hormoni tiroidieni (cu rezultate controversate).
6. Nodulii care cresc sub tratament se rezecă.

Explorarea paraclinică poate începe cu ABC, ecografie sau scintigrafie.

Tabelul 8. Elemente orientative în stabilirea benignității sau malignității unui nodul tiroidian

Element orientativ	Pledează pentru	
	Benignitate	Malignitate
Anamneza	<ul style="list-style-type: none"> - zonă de endemie gușogenă ; - patologie tiroidiană benignă în familie ; - sex feminin ; - vârsta înaintată. 	<ul style="list-style-type: none"> - iradiere cervicală în antecedente ; - cancer medular tiroidian la alți membri ai familiei ; - dezvoltare rapidă a nodulului, caracter solitar, tulburări de compresie ; - sex masculin ; - copil, adult tânăr.
Aspectul clinic al nodulului	<ul style="list-style-type: none"> - gușă multinodulară ; - nodul moale ; - fără adenopatie. 	<ul style="list-style-type: none"> - nodul unic ; - nodul ferm, dur ; - cu adenopatie ; - descoperirea unei metastaze la distanță (tasare vertebrală, nodul pulmonar etc.).
Examen sangvin	<ul style="list-style-type: none"> - AAT prezenți la titruri mari ; - TSH scăzut ; - T₃, T₄ crescute. 	<ul style="list-style-type: none"> - calcitonină serică crescută.
Ecografic	<ul style="list-style-type: none"> - aspect chistic ; - nodul bine delimitat cu halou sonolucen periferic ; - calcificări periferice ; - textură hiperecogenă. 	<ul style="list-style-type: none"> - nodul neregulat, rău delimitat, hipoechoic ; - semne tumorale secundare : <ul style="list-style-type: none"> - proliferare invazivă ; - metastază ganglionară.
Scintigrafic	<ul style="list-style-type: none"> - nodul captor. 	<ul style="list-style-type: none"> - nodul hipo- sau acaptor.
ABC	<ul style="list-style-type: none"> - „benign”. 	<ul style="list-style-type: none"> - „malign sau suspect”.
Răspunsul la tratament medicamentos cu hormoni tiroidieni	<ul style="list-style-type: none"> - scăderea volumului (apreciat eco). 	<ul style="list-style-type: none"> - neinfluențat ; - creșterea volumului (aspect eco).

Sursa : după Greenspan, modificat.

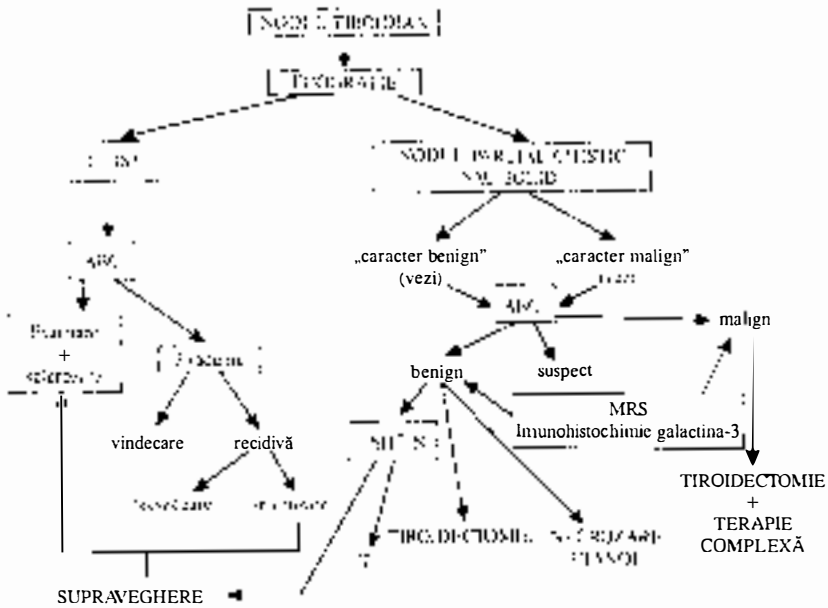


Figura 31. Algoritmul de explorare poate începe cu examenul ecografic

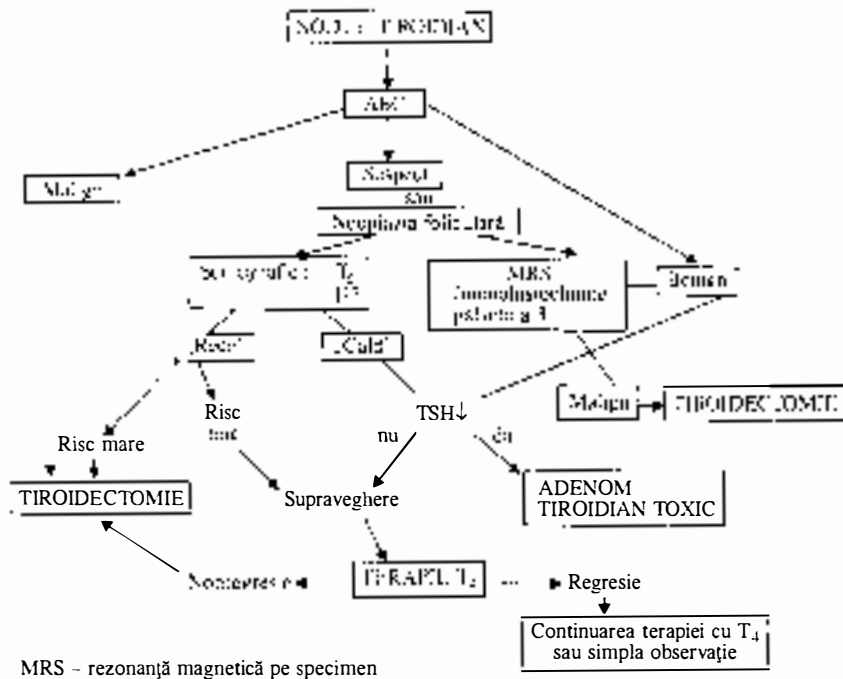


Figura 32. Algoritm de explorare în nodulii tiroidieni pornind de la ABC

Cancerul tiroidian

Glanda tiroidă este locul cel mai obișnuit al tumorilor endocrine. Cancerul tiroidian ocult se găsește la 3% dintre indivizii ce mor din alte cauze. Cancerul tiroidian microscopic se întâlnește la 10% dintre subiecții care, de asemenea, mor din alte cauze. Deși rar, mortalitatea prin cancer tiroidian este egală sau excedează mortalitatea prin cancer la toate celelalte glande luate la un loc, cu excepția ovarului. Totuși, prevalența cancerului tiroidian în seriile pe autopsii nu corelează cu creșterea incidenței clinice, cu recidivele sau mortalitatea prin cancer clinic manifest. Cazurile cele mai frecvente se întâlnesc între 25 și 65 de ani, dar pot apărea și la copii și bătrâni.

Morbiditatea prin cancer tiroidian este de aproximativ 20-25 la un milion de persoane. raportări de 36-37 la un milion de persoane pe an sau de 0,5-10 cazuri la 100.000 de persoane pe an fiind de asemenea citate. Morbiditatea prin cancer tiroidian are variabilitate geografică, fiind mai mare în ariile cu aport iodat insuficient sau în cele în care populația a fost supusă iradierii accidentale. Mortalitatea prin cancer tiroidian este de 5 cazuri la un milion de persoane/an. Cancerule tiroidiene reprezintă aproximativ 1,3% din totalul cancerelor, 0,3% din decesele prin cancer, 5-10% din nodulii tiroidieni solitari, 10-15% din nodulii reci (acaptori).

Tendența naturală înregistrată de cancerule tiroidiene în acest secol este de creștere permanentă a incidenței, de creștere a incidenței cancerelor papilare cu prognostic excelent în condiții de tratament adecvat, de depistare a cazurilor în stadii precoce perfect curabile.

Terapia corectă asigură o rată de supraviețuire ce depășește 90%, iar în cancerul papilar chiar până la 99%. Cancerule tiroidiene au o variabilitate marcată în agresivitate, de la un comportament aproape benign al cancerelor papilare diferențiate la o agresivitate crescută a cancerelor anaplastice, nediferențiate, ce apar în special la vârstnici. Așa cum s-a menționat deja în clasificare, tumorile maligne tiroidiene pot avea origine foliculară, parafoliculară sau stromală.

Printre *factorii etiologici* se menționează: deficitul și excesul de iod, iradierea cervicală externă, iodul radioactiv, tiroidita.

Iradierea cervicală externă crește incidența nodulilor tiroidieni și a cancerului papilar. Perioada de latență este de 10-20 de ani și chiar mai mult. Iodul radioactiv (^{131}I , ^{132}I , ^{133}I) este cancerigen. Ca și în cazul iradierii externe, riscul este mai mare în cazul iradierii în copilărie. Între 1986 și 1989, incidența relativă a cancerului tiroidian la copiii din Belarus era de 0,1-0,3 la 100.000 și a crescut la 1,2-3,5 între 1990 și 1994, ca o consecință a accidentului nuclear de la Cernobil. În zona Gomel, regiunea cea mai contaminată, această incidență a crescut de la 0,3-1 între 1986 și 1989 la 3,5-11,5 între 1990 și 1994. Se cunosc și alte date asemănătoare, corelate cu exploziile nucleare accidentale sau experimentale.

În relație cu iradierea externă responsabilă în principal de dezvoltarea cancerelor papilare, *protooncogena ret* (10q.11.2) are rolul principal. Aceasta este exprimată fiziologic numai în celulele derivate din creasta neurală, inclusiv în celulele „C” din tiroidă, și codifică un receptor tirozin kinază pentru GDNF (factorul de creștere nervoasă derivat din nevrogliie). Iradierea externă determină ruperi ale ADN și reparații prin fuziuni de gene intra- sau intercromozomiale care plasează *protooncogena ret* sub promotorul genei de fuziune, o activează și inițiază procesul de transformare malignă în cancerule papilare. Mutații de acest gen sunt cunoscute sub denumirea de RET/PTC (1-7) și sunt recunoscute în peste 87% dintre tumorile papilare secundare iradierii externe.

Mutația protooncogenei ras marchează primul pas în geneza tumorilor foliculare benigne și maligne. Fuziunea genelor Pax8-PPAR γ apare în carcinoamele foliculare.

Mutația inactivantă a genei Rb este de asemenea implicată în geneza tumorilor tiroidiene.

Mutația inactivantă sau deleția genei p53 care corectează anomaliile ADN sau inițiază moartea programată a celulelor anormale este implicată în geneza cancerelor anaplastice (nediferențiate).

În carcinomul medular tiroidian sporadic, familial sau parte integrantă a neoplaziilor endocrine multiple (MEN 2A și MEB 2B) este implicată mutația activantă a protooncogenei ret.

Factorii de progresie tumorală sunt reprezentați de :

- EGF (*epidermal growth factor*), care inhibă expresia genelor activate de TSH ;
- TGF α , care conferă avantaj de creștere celulelor neoplazice ;
- VEGF, care promovează angiogeneza.

Predispoziția genetică de dezvoltare a cancerelor tiroidiene este ilustrată cel mai bine de cancerule medulare, dar se manifestă și pentru cancerule derivate din celulele foliculare : papilare sau foliculare care pot apare în agregări familiale în proporție de 3-7%, gena de susceptibilitate fiind MNG₁ (cr.14.q32).

Rolul aportului iodat. În ariile cu aport iodat normal sau crescut, incidența cancerului tiroidian papilar este mai mare. Profilaxia iodată modifică în sens pozitiv profilul histologic al cancerelor tiroidiene : crește incidența cancerelor papilare cu prognostic excelent, crește incidența cancerelor relevate în stadii precoce de dezvoltare, scade incidența cancerelor nediferențiate, crește spectaculos supraviețuirea la 10 ani de la 73 la 90% .

În zona Moldovei, introducerea susținută a profilaxiei iodate a determinat : creșterea incidenței cancerelor papilare de la 42,1% (1971-1980) la 62% (1991-2000), reducerea cancerelor foliculare de la 47,3% la 25,2% și a celor anaplastice de la 10,52% la 3,4% pentru decadele menționate. Raportul dintre cancerule papilare și cele foliculare a crescut de la 0,88 : 1 la 2,48 : 1.

Deficitul de seleniu pare, de asemenea, să crească incidența cancerului tiroidian.

Prezența tiroiditei autoimune reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea limfomului malign tiroidian. În prezența unui cancer papilar, tiroidita autoimună pare să imprime un prognostic mai favorabil.

Tabelul 9. Frecvența relativă a cancerelor tiroidiene

Tipul de cancer	Frecvența generală %	
	(Greenspan și Baxter 1994)	Clinica de Endocrinologie din Iași
Cancer papilar + foliculo-papilar (mixt)	75	40,1
Cancer folicular	16	25,6
Cancer anaplastic (nediferențiat)	3	23
Cancer medular	5	5,8
Alte tipuri	1	6

Cancerul papilar

Cancerul papilar și cel mixt foliculo-papilar reprezintă formele cele mai frecvente de cancer tiroidian. Frecvența pe sexe este de 3 : 1 în favoarea celui feminin.

Clinic, se poate prezenta sub forma unui nodul solitar sau a unui nodul dominant într-o gușă multinodulară. În aproximativ 10% dintre cazuri, în special la copii și la adulți tineri, debutul clinic poate fi prin adenopatie precesivă. Cercetarea clinică și paraclinică va depista cancerul primar. Uneori, procesul neoplazic este microscopic și este descoperit la examenul anatomopatologic al unei tiroide operate pentru altă indicație.

Ecografic, nodulii sunt hipoecogeni, solizi sau semichistici, cu o ecostructură evident diferită de restul parenchimului tiroidian. Scintigrafic, sunt în general „reci”. La examenul microscopic, caracteristice sunt vegetațiile papilare, arborescența de celule epiteliale tumorale cu nuclei mari, cu frecvente calcificări („corpi psamoși”) între țesutul conjunctiv și cel epitelial (în circa 40% dintre cazuri). În forma mixtă coexistă vezicule tiroidiene în interiorul vegetațiilor. Examenul citologic prin puncție cu ac subțire permite stabilirea diagnosticului.

Evoluția este foarte lentă și poate rămâne localizat în glanda tiroidă și, eventual, în ganglionii limfatici mulți ani. Extensia se face prin metastazare intraglandulară, apoi limfatică, loco-regională – în mușchi și trahee – sau la distanță – în pulmon și oase. La vârstnici, evoluția poate fi mai agresivă și este notată posibilitatea convertirii spre forma anaplastică. Există cazuri de cancer papilar asociate cu hiperparatiroidie și hipercalcitonemie neexplicabilă. Ar putea fi vorba de o prezentare neobișnuită a MEN IIA.

Cancerul folicular

De asemenea, este mai frecvent la sexul feminin (3 : 1). Este rar la copil ; se întâlnește mai ales la adult și vârstnic.

Clinic, se manifestă deseori ca un nodul tiroidian, cu volum mai mare (1-2 cm în diametru). Invazia capsulară, vasculară și limfatică explică metastazarea locală, ganglionară, pulmonară, osoasă, cerebrală, hepatică. Uneori, debutul afecțiunii se face printr-o metastază la distanță, fără ca localizarea primară tiroidiană să fie clinic evidentă. Diagnosticul diferențial cu un adenom folicular poate fi dificil. Nu există criterii evidente de malignitate, cu excepția semnelor de invazie (absența capsulei, embolii vasculare) și absența remaniierelor degenerative (scleroză, necroză, calcificări), care sunt frecvente în nodulii adenomatoși. Nodulii sunt cel mai adesea hipoecogeni. Scintigrafic, nodulii pot fi hipo- sau izocaptori, celulele tumorale captând ^{131}I și sintetizând tireoglobulina și chiar T_3 și T_4 . Examenul citologic prin ABC nu permite cu siguranță diagnosticul diferențial cu adenomul folicular benign. Spectroscopia în rezonanță magnetică (MRS) din specimenul obținut prin puncție ar putea face diferența.

Există câteva varietăți citologice asociate cu cancerul folicular : carcinomul cu celule Hürthle, carcinomul cu celule clare, „gușă proliferantă” Langhans.

Metastazarea în cancerul tiroidian folicular este în special sangvină, explicând raretatea adenopatiei față de alte tipuri de cancer.

Prognosticul depinde de extinderea invaziei tumorale. În formele cu invazie minimă acesta este bun, spre deosebire de formele cu invazie extensivă, în care este rezervat. Dezvoltarea metastazelor se poate face lent, într-un interval de 10-20 de ani.

Cancerul anaplastic (nediferențiat)

Formează un grup eterogen de tumori, având în comun lipsa diferențierii arhitecturale și a citologiei epiteliale. Includ formele cu celule mici, formele cu celule gigante multinucleare bizare, formele cu celule fusiforme.

Realizează tumori voluminoase sau „mase” mai mult sau mai puțin difuze, fără limite nete, fără capsulă, cu consistență moale.

Apar deseori la vârstnici cu guși preexistente, la care, relativ brusc (săptămâni sau luni), acestea încep să crească și să determine tulburări de compresie (disfagie, dispnee, disfonie). Raportul femei/bărbați este mai redus decât în formele descrise anterior.

Metastazează în ganglionii limfatici, plămân, oase, ficat.

Ecografic, tumora este hipoecogenă, rău delimitată. Scintigrafic, tumora este acaptoare. Examenul citologic permite orientarea diagnostică.

Cancerul medular

Se dezvoltă pe seama celulelor parafoliculare C ale tiroidei. În afară de calcitonină, pot secreta histamină (ază), prostaglandine, serotonină, somatostatina, antigen carcinoembrionar, bombesină, ACTH, CRH etc.

Aproximativ 1/3 dintre cancerele medulare sunt familiale și afectează mai multe glande endocrine (*multiple endocrine neoplasia* – MEN). MEN IIA asociază cancer medular, feocromocitom și adenom paratiroidian. MEN IIB asociază cancer medular, feocromocitom, neuroame multiple ale limbii, buzelor, intestinului. Altă treime dintre cazurile de cancer medular sunt familiale, limitându-se la tumora tiroidiană, iar restul de 1/3 sunt izolate, nefamiliale.

Tumora tiroidiană are mărimi variabile, de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri. Scintigrafic, nodulii sunt „reci”. Invazia ganglionară cervicală este frecventă. Din cauza substanțelor pe care le poate secreta, tabloul clinic este polimorf: diaree rebelă, semne de tip tumoră carcinoidă (bufeuri vasomotorii de tip „flush” adesea declanșate de prânzuri sau ingestia de alcool), semne de tip sindrom Cushing.

Se pot întâlni la toate vârstele. Nu au predilecție de sex sau vârstă.

Contextul familial și asocierea cu alte tumori endocrine (MEN) impune o anchetă familială și un examen genetic atent. Este necesară identificarea purtătorilor genelor acestui sindrom.

Nivelul bazal al calcitoninei este mare și crește la perfuzia de calciu, administrarea de alcool sau pentagastrină. Dozarea calcitoninei bazale și stimulate este necesară și pentru depistarea cazurilor familiale infraclinice.

Se impune explorarea atentă a paratiroidelor, medulo- și corticosuprarenalelor pentru diagnosticul MEN. Examenul de laborator permit identificarea diverselor peptide hormonale, eventual secretate de tumoră. Ecografic, tumora este hipoecogenă. Examenul citologic permite stabilirea diagnosticului.

Limfomul malign tiroidian

Este o tumoră rară, cu creștere rapidă, localizată primar tiroidian sau generalizată. Apare ocazional la bolnavii cu tiroidită Hashimoto. Este mai frecvent la femeia vârstnică. Anticorpii antimicrozomali și antitireoglobulină sunt prezenți în peste 80 % dintre cazuri.

Examenul citologic prin ABC permite diagnosticul.

Poate răspunde spectaculos la terapia prin iradiere.

Cancerul tiroidian metastatic

Cancerale care metastazează în tiroidă : mamar, renal, bronșic, melanom malign. Poate fi descoperit, ca un nodul tiroidian, înaintea tumorii primare. Examenul citologic permite diagnosticul. Prognosticul este al tumorii de bază.

Tratamentul cancerelor tiroidiene

Mijloace terapeutice :

- chirurgical : intervenție operatorie (tiroidectomie) ;
- iradiere : iod radioactiv (^{131}I) ;
- chimioterapie ;
- terapie de supresie hormonală.

Există diferențe esențiale evolutive terapeutice și prognostice între cancerale diferențiate și cele nediferențiate, iar în cadrul cancerelor diferențiate, în funcție de gradul de diferențiere. Cancerale diferențiate conservă simporterul Na/I, au capacitatea de a capta iodul, inclusiv pe cel radioactiv, element esențial pentru terapie, precum și de a produce tireoglobulină, sau calcitonină și antigen carcinoembrionar pentru cancerul medular, markeri care permit urmărirea evoluției.

Terapia, urmărirea și prognosticul cancerului tiroidian depinde de stadiul în care este surprinsă neoplazia, vârsta subiectului, sexul, dimensiunile tumorii, gradul de diferențiere.

Cancerale foliculare și papilare

În cancerale cu dimensiuni mai mici de 2 cm se recomandă loboistmectomia. Cele cu dimensiuni mai mari sau extensie intra- sau extratiroidiană necesită tiroidectomie totală. În caz de adenopatie cervicală se practică în plus disecția cervicală.

Aplicarea tratamentelor complementare depinde de stadiul tumorii, stabilit postoperator în urma examenului histopatologic complet, la care se asociază alți factori de prognostic.

Tabelul 10. Stadializarea cancerelor tiroidiene

Stadiile	Cancer papilar sau folicular	
	Vârsta sub 45 de ani	Vârsta peste 45 de ani
Stadiul I	Orice T, orice N, M ₀	Orice T ₁ , N ₀ , M ₀
Stadiul II	Orice T, orice N, M ₁	T ₂ sau T ₃ , N ₀ , M ₀
Stadiul III		T ₄ , N ₀ , M ₀ , orice T, N ₁ , M ₀
Stadiul IV		Orice T, orice N, M ₁
	Cancer medular	
Stadiul I	T ₁ , N ₀ , M ₀	
Stadiul II	T ₂ -T ₄ , N ₀ , M ₀	
Stadiul III	Orice T, N ₁ , M ₀	
Stadiul IV	Orice T, orice N, M ₁	
	Cancer anaplastic	
Stadiul IV (toate cazurile)	Orice T, orice N, orice M	

Sursa : reprodus după American Joint Committee on Cancer, *AJCC Cancer Staging Handbook*, ed. a V-a, 1997.

Tumora primară : T₀ – fără evidență de tumoră, T₁ – tumoră mai mică de 1 cm, limitată la tiroidă, T₂ – tumoră mai mare de 1 cm, dar mai mică de 4 cm, limitată la tiroidă, T₄ – tumoră de orice dimensiuni, extinsă în afara capsulei tiroidiene.

Metastaze limfatice : N₀ – fără metastaze, N₁ – metastaze limfatice regionale, N_{1a} – metastaze limfatice ipsilaterale, N_{1b} – metastaze limfatice bilaterale, pe linia mediană, controlaterale sau mediastinale.

Metastaze la distanță : M₀ – fără metastaze, M₁ – metastaze la distanță.

Elementele care ghidează atitudinea terapeutică și prognosticul sunt grupate de specialiști în scoruri care includ : vârsta subiectului, dimensiunile tumorii, gradul de invazie locală, caracterul complet al rezecției, gradul de diferențiere al tumorii, care stabilesc riscul scăzut sau înalt al evoluției nefavorabile a cancerului.

Considerații terapeutice care rezultă din *European Guidelines for the Management of Differentiated Thyroid Cancer**, Furio Pacini MD¹, Martin Schlumberger MD² (Coordinators), Henning Dralle, Johan Smit, Rossella Elisei, Wilmar Wiersinga and the European Thyroid Cancer Guidelines Taskforce.

Constituie elemente de risc foarte scăzut : carcinoamele diferențiate sub 1 cm, fără extensie capsulară și fără metastaze limfatice.

Elementele de risc înalt sunt : vârsta peste 45 de ani, boală persistentă documentată sau cu risc de recurență.

Se includ în grupul de risc scăzut toți ceilalți subiecți.

Tratamentul chirurgical necesar este tiroidectomia totală sau cvasitotală cu disecția ganglionilor din compartimentul central al gâtului. Tratamentele chirurgicale limitate rămân rezervate subiecților cu dimensiuni ale tumorii sub 1 cm, încadrabili în grupul de risc scăzut, la care tumora a fost descoperită incidental. Tiroidectomia se va face complet, prin reintervenție în cazurile în care există multifocalitate, tumoră de dimensiuni mari

sau histologie mai puțin diferențiată. Tiroidectomia totală este justificată de rata mai bună de supraviețuire după astfel de intervenții și de posibilitatea urmării atente prin markeri specifici a evoluției bolii (Tg).

Tratamentul cu iod radioactiv implică administrarea dozei de ablație a eventualelor resturi tumorale și tratamentul bolii reziduale sau recurente.

Administrarea dozei de ablație nu este indicată la subiecții la care intervenția a fost completă, histologia este favorabilă, în tumori sub 1 cm, fără metastaze.

Doza de ablație de 100 mCi se administrează pentru tumorile incomplet rezecate sau cu risc crescut de recurență ori metastaze la distanță. Doza de ablație de 30 mCi se administrează la subiecții cu tiroidectomie cvasitotală, sub 18 ani.

Terapia de ablație este justificată de posibilitatea distrugerii focarelor microscopice restante postoperator, de detectarea recurențelor sau metastazelor prin determinarea tireoglobulinei, posibilitatea de efectuare a scintigramei întregului corp dacă doza este suficient de mare.

În vederea ablației se impune o dietă săracă în iod și aducerea nivelului TSH la cel puțin 30 mUI/ml, care poate fi realizată prin întreruperea tratamentului cu tiroxină 3-4 săptămâni înainte sau prin administrarea a două doze de 0,9 mg TSH recombinant, după care iodul radioactiv se administrează la 48 de ore. Înainte de administrarea dozei de ablație se determină tireoglobulina. La 3-5 zile după administrarea dozei de ablație se efectuează scintigrama întregului corp. O captare sub 2% din radioactivitatea administrată oferă informații asupra eficienței administrării.

Se instituie apoi terapia supresivă cu tiroxină (150-300 $\mu\text{g}/\text{zi}$), care trebuie să mențină nivelul TSH supresat sub 0,1 $\mu\text{UI}/\text{ml}$. Calitatea supresiei se verifică la interval de trei luni, iar doza se ajustează în funcție de rezultat. Efectele cardiace și cele osoase ale terapiei supresive sunt devansate de eficacitatea demonstrată a acesteia.

Urmărirea evoluției se face ulterior prin ultrasonografie cervicală la trei luni pentru detectarea recidivelor sau a metastazelor ganglionare și prin determinarea tireoglobulinei în condiții de supresie a TSH care trebuie să fie indetectabilă. Creșterea tireoglobulinei indică maladie evolutivă. În cazul în care tireoglobulina depășește 10 ng/ml, după o perioadă de întrerupere suficientă a terapiei supresive, se pot detecta recidive sau metastaze care impun administrarea unor noi doze mari de radioiod (100-200 mCi) și scintigrafia întregului corp la 2-3 zile. Explorarea izotopică se repetă la 6-12 luni. Între explorări se face terapie cu doze supresive pentru TSH (150-300 $\mu\text{g}/\text{zi}$ T₄), astfel încât să se mențină TSH sub limita inferioară a normalului. Efectele cardiace și cele osoase ale terapiei supresive sunt devansate de eficacitatea demonstrată a acesteia. Pentru metastazele la distanță se administrează doze de iod radioactiv de 100-200 mCi. Metastazele osoase se tratează chirurgical sau prin embolizare.

În formele evolutive, dar care nu captează radioiodul, pentru a fi detectate, se pot utiliza: IRM sau PET cu 6 FDG (fluoro-deoxiglucoză)

În cazul recurențelor locale de mari dimensiuni se are în vedere reintervenția, iar când aceasta este incompletă, se poate apela la iradierea externă sau la chimioterapie.

Efectele secundare ale terapiei cu iod radioactiv sunt acute: xerostomie – profilaxie prin aminofosmin (*radical scavenger*), sialadenita – 33%, aguezie – 27%, hiposalivație – 42%, accidente cerebrale – HIC prin edemul metastazelor cerebrale sau compresiune medulară prin edemul metastazelor la acest nivel, șoc, alopecie tranzitorie – 28.2%, imunosupresie tranzitorie.

Efecte secundare cronice: leucemie acută, efecte asupra fertilității: doza testiculară gamma: 18-20 mCi, beta: 3-14 mCi.

Cancerul medular

Tiroidectomia totală bilaterală, cu sau fără cură ganglionară, este tratamentul necesar. După tiroidectomie se poate face iradiere externă. Este necesară terapia substitutivă cu L-T₄ toată viața. În caz de recidivă locală sau metastază, se poate (re)intervenii chirurgical. Ca terapie de avangardă se citează administrarea de anticorpi anti antigen carcinoembrionar marcați cu iod radioactiv sau itriu radioactiv.

Algoritmul de supraveghere include examenul clinic, ecografia cervicală, MRI, dozarea calcitoninei sub stimulare cu pentagastrină și, eventual, a antigenului carcinoembrionar sau/și a altor polipeptide secretate. În caz de MEN, se face tratament adecvat și pentru celelalte localizări ale neoplaziei și se identifică alți membri ai familiei purtători ai mutației ret la care se impune tiroidectomia profilactică, chiar la vârste foarte mici.

Cancerul anaplastic și limfomul malign

Tratamentul presupune tiroidectomia totală și iradierea cervicală externă (4.000-5.000 rad.). Unii autori recomandă și ¹³¹I, existând unele cancere anaplice ce răspund la acest tratament. Metastazele izolate, în special cele osoase, răspund bine la iradierea externă.

Chimioterapia poate da unele rezultate. Se folosește doxorubicin + cisplatin + bleomicin, doxorubicin + cisplatin + vindesin, metoxantrone, aclarubicină, taxol. În prezent se experimentează rediferențierea cancerului anaplastic pentru a permite expresia simporterului Na/I și tratamentul cu iod radioactiv prin administrare de flavonoizi sau azacitidină, sau introducerea prin vectori virali a unor gene care comandă „sinuciderea” celulelor neoplazice.

Limfomul malign răspunde bine la iradiere și chimioterapie.

Factori de prognostic în cancerul tiroidian

• *Prognostic bun :*

- tip de cancer :
 - cancer papilar ;
 - cancer „ocult” sau microscopic ;
 - cancer folicular mic, neinvaziv ;
 - cancer medular mic intratiroidian.
- vârsta sub 40 de ani ;
- sexul feminin ;
- tumori neinvazive ;
- celule bine diferențiate ;
- tratament corect cu supraveghere corectă.

• *Prognostic rău :*

- tip de cancer :
 - cancer folicular invaziv ;
 - cancer medular cu extensie extratiroidiană ;
 - cancer anaplastic.
- vârsta peste 40 de ani ;
- sexul masculin ;
- tumori mari, peste 4 cm ;

- tumori slab diferențiate ;
- tumori cu invazie locală ;
- tratament incorect, supraveghere incorectă.

Supraviețuirea în cancerul tiroidian depinde de forma histologică, vârsta subiectului, sex : este mai bună la sexul feminin, calitatea actului terapeutic și răspunsul la terapia adjuvantă.

Tabelul 11. Procentul de supraviețuire în cancerul tiroidian la Mayo Clinic și Clinica de Endocrinologie din Iași

Tipul histologic	Mayo Clinic (% la 5 ani)	Mayo Clinic (% la 15 ani)	Clinica de Endocrinologie din Iași (% la 10 ani)
Papilar	95,5	94,7	93,1
Folicular bine diferențiat	80,5	71,1	84,4
Folicular slab diferențiat	84,4	78,7	57,6
Medular	82,9	79,7	81,8
Nediferențiat			21% la 5 ani

Sursa : după Dean și Haz, 2000.

De reținut :

1. Cancerele tiroidiene reprezintă cele mai frecvente cancere ale glandelor endocrine.
2. Incidența cancerului tiroidian papilar este în continuă creștere în toată lumea.
3. Evoluția și prognosticul cancerelor tiroidiene depind de histologia acestora.
4. Cancerele tiroidiene diferențiate se tratează prin tiroidectomie totală și iod radioactiv (inițial doză de ablație, apoi doze curative), iar evoluția se urmărește prin dozarea tireoglobulinei și scanarea cu iod radioactiv a întregului corp.
5. În cancerele medulare, singura soluție terapeutică o reprezintă intervenția chirurgicală. Recidivele se detectează prin determinarea calcitoninei. În cazurile familiale se practică *screening*-ul prin dozarea calcitoninei la ascendenți și descendenți.
6. Cancerele nediferențiate au un prognostic rezervat, independent de metodele de terapie aplicate : rezecție, iradiere externă, chimioterapie.

Efectul Cernobil

La 26 aprilie 1986 a avut loc cel mai grav accident nuclear din istorie, cu consecințe asupra mediului și sănătății.

Cantitatea de material radioactiv eliberată în mediu a fost de 200 de ori mai mare decât cea rezultată în urma exploziilor de la Hiroshima și Nagasaki. S-a estimat că întreaga cantitate de xenon, jumătate din cea de cesiu și de iod și 5% din restul elementelor radioactive prezente în reactor au fost aruncate în atmosferă. Inițial, norul radioactiv a afectat Ucraina, Belarus, Rusia și, într-o măsură mai mică, Scandinavia, Polonia, Cehoslovacia,

Austria și Germania. În ultimele zile, din cauza schimbării direcției vântului, au fost afectate mai ales țările din sudul continentului : România, Bulgaria, Grecia, Turcia.

Cele mai importante elemente radioactive sunt : izotopii de iod (cu timp de înjumătățire între 8 zile și 2,4 ore), cesiu (30 de ani), stronțiu (50 de ani), plutoniu (24.000 ani).

Efectele negative asupra țesuturilor sunt corelate cu instabilitatea structurii chimice : substanțele radioactive se descompun formând noi elemente și eliberând energie sub formă de radiații ionizante, care produc radicali liberi la nivel celular.

În plus, izotopii de iod se concentrează la nivelul tiroidei, realizând nivele de 200 de ori mai mari decât în alte țesuturi.

Până în prezent, aproape 1.800 de cazuri de cancer tiroidian au fost atribuite exploziei de la Cernobil (UNICEF, 2002) și se apreciază că acest număr va atinge 8.000 în următoarele decade, întrucât incidența acestui tip de cancer este maximă la 25-30 de ani după expunere. Alte surse afirmă însă că numărul total de cazuri de cancer tiroidian se apropie de 100.000. Creșterea incidenței a fost observată încă din 1990, toate cazurile apărând la persoanele care aveau la momentul accidentului sub 15 ani sau care au fost iradiate *in utero*. Majoritatea sunt cancere papilare, mai agresive decât cele care apar în mod obișnuit, cele mai multe cazuri dau metastaze în ganglionii laterocervicali, iar circa 30% metastazează în pulmoni.

Ce trebuie și ce ar fi trebuit să se facă pentru a diminua consecințele dezastrului ?

Măsurile simple pot diminua consecințele expunerii la izotopii de iod radioactiv. În primele 3 ore de la accident se administrează tablete de iod pentru saturarea glandei tiroide și prevenirea captării iodului radioactiv. Se evită consumul de alimente și apă contaminată. Se informează populația pentru a rămâne în interiorul locuinței.

Situația din România nu diferă mult de cea generală. Depunerile radioactive au afectat România mai ales în primele zile ale lunii mai 1986. Zonele în care s-au înregistrat depunerile radioactive cele mai mari sunt cele montane din lanțul carpatic. Informația privind explozia a ajuns la populație pe data de 2 mai, iar distribuția tabletelor de iodură de potasiu a început tardiv, pe 3 și 4 mai.

Situația României în privința efectelor pe termen lung este similară altor țări europene. Există controverse și ipoteze și puține certitudini.

Este cert că la Clinica de Endocrinologie din Iași numărul cazurilor de cancer tiroidian diagnosticate anual este în creștere.

Trebuie ținut însă cont și de faptul că adresabilitatea populației s-a schimbat, iar mijloacele de diagnostic s-au îmbunătățit.

PARATIROIDELE ȘI HORMONII CALCITROPI: PTH, CALCITONINA, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Corina Găleşanu, Dumitru D. Brănișteanu, Eusebie Zbranca

Date importante

- 1862 – Owen – glandele paratiroide – entitate autoimună distinctă (la rinocer).
- 1863 – Wirchow – glandele paratiroide la om.
- 1891 – Von Recklinghausen – maladia fibrochistică a scheletului.
- 1898, 1900 – Vassale – paratiroidectomia induce tetanie.
- 1898 – Moussu – extractul paratiroidian vindecă tetania.
- 1904-1906 – Askanazy – adenomul paratiroidian la pacient cu boală Recklinghausen.
- 1908 – Parhon și Urechia – sărurile de calciu în tratamentul tetaniei.
- 1919 – Mellamby – „substanță liposolubilă ce ameliorează rahitismul”.
- 1929 – Hanson și 1925 – Collip – identifică, independent unul de altul, PTH. Descriu efectul său hipercalcemic.
- 1925 – Collip: uz clinic al extractului paratiroidian obținut prin hidroliză acidă.
- 1926 – Mandl – vindecarea hiperparatiroidismului prin adenomectomie.
- 1932 – Ashew, Windaus – izolarea vitaminei D_2 din vegetale (ergocalciferolul).
- 1936 – Windaus – izolarea vitaminei D_3 (cholecalciferolul).
- 1959 – Rasmussen și Craig; Aurbach – izolare PTH.
- 1970 – Brewer și Niall – structura primară a PTH.
- 1978 – Keutmann – secvența PTH uman (84 de acizi aminați).
- 1929 – Parhon și soții Derevici – extirparea corpusculilor postbranhiali la puii de găină determină hipercalcemia.
- 1962 – Copp – descoperă calcitonina.
- 1963 – Hirsh – localizează în tiroidă originea calcitoninei la majoritatea mamiferelor.
- 1968 – Neher – structura calcitoninei (32 de acizi aminați).
- 1969 – Ponchon și Deluca – transformarea hepatică a cholecalciferolului în 25OH -cholecalciferol.
- 1972 – Kodicek, Deluca și Norman – descoperirea $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Reglarea nivelului de calciu seric

Calciul extracelular are un rol esențial în procesele de cuplare excitație-contrație, transmisie sinaptică, agregare plachetară, coagulare. Prin urmare, nivelul extracelular circulant de calciu e reglat în limite foarte strânse de variabilitate fiziologică. Calciul circulă în sânge

în formă liberă (calciul ionic, Ca^{2+} , având o concentrație constantă de $1,25 \pm 0,07$ mmol/L), reprezentând 50% din calciul circulant, și în formă legată de albumină (40%) sau formând complexe cu anioni de fosfat și citrat (10%). Reglarea concentrației de calciu extracelular este realizată prin interferența a doi hormoni importanți: parathormonul (PTH) și forma activă a vitaminei D [$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$].

Anatomie

Paratiroidalele sunt în număr de 4, situate în regiunea posterioară a polilor celor doi lobi tiroidieni. Pot exista și paratiroidale supranumerare, până la 8 (la 2-5% dintre subiecți). Paratiroidalele supranumerare sunt de obicei situate ectopic, inclusiv, uneori, în mediastin sau pericard. Paratiroidalele au formă eliptică, cu diametrul de 6/4/2 mm. Greutatea este de 30-50 mg; în total de 130-140 mg. Provin din arcul 3-4 din puna brahială și migrează spre polii lobilor tiroidieni, rar ectopic. Structura: capsulă, celule principale, celule oxifile și grase.

Parathormonul (PTH)

Biosinteză

Gena de sinteză a PTH se găsește pe brațul scurt al cromozomului 11. Atât celulele principale, cât și celulele oxifile au capacitatea de a sintetiza PTH. Sinteza pornește de la o polipeptidă precursoră formată din 115 aminoacizi = pre-pro-PTH ce este clivat în complexul Golgi, formând pro-PTH (90 de aminoacizi), care e clivat la rândul său, formând PTH biologic activ (84 de aminoacizi, cu $\text{GM} = 9.500$). Acest proces durează 15-20 min. Ulterior, PTH va fi înglobat în vezicule de secreție și eliberat în circulația generală printr-un proces de exocitoză.

PTH circulant are un timp de înjumătățire de 2-4 minute, fiind clivat la nivel hepatic și renal într-un fragment aminoterminal (activ pe receptor) și un fragment carboxiterminal, cu durată de viață mai lungă și posibile acțiuni independente de PTH-ul intact sau fragmentul aminoterminal. În prezent se utilizează tehnici imunometrice de tip sandwich care măsoară PTH-ul intact. În acest scop se folosesc doi anticorpi monoclonali ce recunosc fragmentul aminoterminal și fragmentul carboxiterminal, prinzând astfel în sandwich doar PTH-ul intact. Unul dintre anticorpi e fixat pe o fază solidă, iar celălalt determină o reacție specifică (enzimatică, chemiluminiscență sau emisie de radiație) care evaluează nivelul de PTH intact din serul evaluat.

Reglare

Secreția de PTH este inhibată direct de creșterea calciului extracelular. La nivelul celulei paratiroidiene s-a demonstrat prezența unor receptori membranari pentru calciu. Orice creștere a nivelului de calciu circulant este însoțită de activarea receptorilor membranari de calciu din celula paratiroidiană, determinând activarea mesagerilor secundari intracelulari (inozitol trifosfat și diacilglicerol). Acest fenomen favorizează deschiderea canalelor de calciu, precum și eliberarea rezervelor de calciu din organele celulare, cu creșterea rapidă a calciului intracelular din celula paratiroidiană. Consecutiv acestor modificări se

produce inhibiția rapidă a eliberării de PTH din veziculele de secreție, precum și inhibiția sintezei de PTH la nivel genomic.

În regiunea promotor a genei pentru PTH se găsește o zonă de fixare pentru receptorul vitaminei D. În acest mod, nivelul crescut de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ va inhiba sinteza de PTH printr-un mecanism genomic.

Nivelul crescut de fosfați stimulează secreția de PTH, în timp ce nivelul de Mg are o influență mai puțin importantă.

Efecte biologice pe celulele-țintă

PTH acționează pe receptorii membranari situați în două țesuturi-țintă clasice : os și rinichi. Activarea receptorului pentru PTH determină activarea adenilatciclazei și fosfolipazei membranare prin intermediul proteinelor G, efectele intracelulare fiind mediate de mesageri secunzi ca cAMP, dar și sistemul fosfatidil inozitol – diacil glicerol, care activează proteinkinaze și, consecutiv, factori de transcripție intracelulari.

La nivel osos, receptorii pentru PTH se găsesc pe osteoblaste. PTH stimulează formarea osoasă, de aceea poate fi utilizat, în administrare intermitentă, pentru terapia osteoporozei (vezi capitolul următor). Totodată, PTH favorizează cuplarea osteoformare-osteoliză prin creșterea expresiei RANK-L, proteină membranară de pe osteoblast care activează osteoclastul prin interferență cu RANK, proteină aflată pe membrana osteoclastică. Un nivel constant crescut al PTH va determina o pierdere de masă osoasă prin *turnover* osos crescut, deoarece activitatea osteoclastică va domina formarea osoasă (fenomen întâlnit în hiperparatiroidismul primar).

La nivel renal, PTH stimulează reabsorbția calciului la nivelul nefronului distal și inhibă reabsorbția fosfatului prin co-transport cu sodiul la nivelul nefronului proximal. Totodată, PTH inhibă reabsorbția bicarbonatului prin scăderea activității anti-port $\text{Na}^+ - \text{H}^+$. PTH crește expresia 1α hidroxilazei renale, enzima activatoare a 25OH vitaminei D în $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Activarea vitaminei D va favoriza absorbția intestinală de calciu.

Parathormon related protein (PTHrP)

PTH este înrudit cu o altă proteină, PTHrP, care prezintă o afinitate față de receptorul pentru PTH (PTH-R) comparabilă cu a PTH însuși. Gena de sinteză a PTHrP se află pe brațul scurt al cromozomului 12. PTHrP pare a avea un rol fiziologic asupra metabolismului fosfocalcic al fătului, precum și un rol important în maturarea osoasă, a glandei mamare, a pielii și foliculului de păr. La adult, PTHrP încetează a mai fi exprimată în cantități mari. PTHrP poate fi secretată abundant într-o paletă largă de malignități, determinând apariția unui sindrom paraneoplazic dominat de hipercalcemie și hipofosfatemie.

Calcitonina (CT)

Calcitonina este o peptidă alcătuită din 32 de aminoacizi, secretată de celulele parafoliculare C, situate între foliculii tiroidieni. Aceste celule neuroendocrine au originea embriologică în corpul ultimobranhial, care fuzionează cu tiroida fetală. Receptorii pentru calcitonină se găsesc pe osteoclast și la nivelul tubului contort proximal, peptida având efecte antagonice cu ale PTH. Astfel, calcitonina inhibă activitatea osteoclastică, inhibă reabsorbția fosfatului

și crește excreția renală de calciu. Calcitonina e un marker tumoral specific pentru cancerul medular tiroidian, provenit din celulele parafoliculare C (vezi secțiunile dedicate cancerelor tiroidiene și neoplaziei endocrine multiple). Nivelele foarte crescute de calcitonină la pacienții cu un astfel de cancer nu sunt însoțite de fenomene electrolitice sau metabolice semnificative, sugerând că, la om, calcitonina nu are un efect semnificativ asupra metabolismului fosfocalcic și osos. Din motive necunoscute, calcitonina de somon este mai activă pe osteoclast decât osteocalcina umană, fiind utilizată în terapia osteoporozei (vezi capitolul „Metabolismul osos. Osteoporoza”). Este un antagonist fiziologic al PTH; importanța sa în homeostazia Ca^{++} este neprecizată încă.

Embriologie

CT este secretată de celulele precursorare ectodermice din creasta neurală care migrează ventral în pungile brahiale și care, la păsări și reptile, dau a 5-a pungă brahială, iar la om corpusculul ultimbrahial – punga a 4-a brahială, celule ce sunt încorporate în tiroidă = celule parafoliculare C; migrarea este largă – timus, pulmon, gastrointestinal, creier, hipotalamus – hipofiză, *globus palidus*, substanța neagră.

Filogenetic, CT este considerată inițial neurotransmițător și mai târziu un hormon ce controlează metabolismul calciului.

În anatomia microscopică, celulele se colorează cu nitrat de Ag, deci aparțin sistemului celular APUD.

Structură și biosinteză

CT = polipeptidă, GM = 3.700

Conține 32 de aminoacizi : structural, este asemănătoare CT de șobolan, porc, somon sau țipar, care conțin 30, 28 și, respectiv, 29 de aminoacizi dintre cei 32 ai CT umane, ultima fiind de 30 de ori mai activă.

- clivată dintr-un precursor CT + Katalcalcina cu 21 de aminoacizi;
- ritm circadian: secreția este maximă la prânz; minimă noaptea;
- concentrație plasmatică mai crescută la bărbați față de femei; crește neonatal, la gravide, în lactație; scade cu vârsta, mai ales la femeie, în menopauză.

Reglare

Insuficient precizată; creșterea calcemiei descarcă CT.

Efect biologic

Există receptori pentru CT pe unele linii limfocitare, SNC, hipofiză, celulele Leydig, tumorile mamare, dar rolul fiziologic este neclar.

- **Os** :
 - inhibă resorbția osoasă :
 - spontană ;

- stimulată PTH, vitamina D, prostaglandine etc.
- efectul este mai puternic cu cât resorbția este mai intensă.
- inhibă :
 - activitatea enzimelor lizozomale ;
 - mobilizarea sărurilor minerale ;
 - degradarea colagenului ;
 - = prin inhibarea osteoclastelor.
- posibil stimulează formarea de os prin :
 - creșterea absorbției de calciu ;
 - depunere de calciu în os ;
 - reducerea mobilizării calciului.
- **Rinichi :**
 - efect nul sau redus ;
 - în doze farmacologice, crește eliminarea de Ca, P, Na, K, urați ;
 - în doze fiziologice, scade excreția de Ca^{++} .
- **Gastrointestinal :**
 - în doze mari, crește absorbția de Ca^{++} ;
 - în doze mici, scade absorbția de Ca^{++} .

Spre deosebire de alte specii, la om, calcitonina nu pare a avea un rol semnificativ de reglare a metabolismului fosfocalcic și osos. Acest fapt e dovedit de absența modificărilor semnificative ale nivelului calciului seric sau ale masei osoase în cancerul medular tiroidian, unde nivelul de calcitonină este extrem de crescut, sau după tiroidectomie, atunci când nivelul de calcitonină e foarte scăzut. Calcitonina are cu precădere rol de marker tumoral (vezi cancerele tiroidiene) și are unele aplicații în terapia osteoporozei (vezi capitolul următor).

Calciferolii (D_2 , D_3)

Definiție

Substanțe liposolubile, cu rol fundamental în controlul absorbției intestinale a Ca^{++} și fosfaților, participând direct și indirect în remodelarea osoasă.

Sinteză, transport, reglare, inactivare

Vitamina D poate fi sintetizată la nivelul tegumentelor, din precursor colesteroic (7-dehidro-colesterol), sub acțiunea razelor ultraviolete, sau este introdusă în organism prin aport alimentar. Vitamina D se găsește în cantități mari în ulei de pește, ficat și ouă (tachysterol sau vitamina D_3). Ea poate avea și origine vegetală (ergosterol sau vitamină D_2). Vitamina D se absoarbe din alimente, la nivelul intestinului subțire, cu ajutorul sărurilor biliare. Odată absorbită, vitamina D trece în circulația limfatică sub formă de chilomicroni sau este absorbită direct în sistemul port hepatic. Odată ajunsă la nivel hepatic, vitamina D

este hidroxiată în poziția 25, sub acțiunea unor enzime mitocondriale și microzomale, 25 hidroxi-laze, rezultând 25OH-vitamina D sau 25(OH)D. 25(OH)D este forma de vitamină D cel mai bine reprezentată în organism, putând fi considerată precursorul formei active a vitaminei D. 25(OH)D circulează în sânge fixată cu mare afinitate de o proteină de legare, *vitamin D binding protein* (DBP) (85 %) și, cu afinitate mai mică, legată nespecific de albumină (15%). La nivel renal, 25(OH)D suferă o hidroxi-lare finală în poziția 1 α , sub acțiunea unei enzime mitocondriale (1 α hidroxi-laza), rezultând forma activă pe receptor 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ sau calcitriol. 1 α hidroxi-laza este activată de PTH și inhibată de nivele crescute de calciu și fosfat. Nivelul circulant al 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ este de cca 1.000 ori mai mic decât al formei precursor 25(OH)D, afinitatea sa pentru DBP fiind în același timp mult mai mică. Din acest motiv, 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ are capacitatea de a acționa rapid la nivelul celulelor-țintă, în pofida concentrației sale umorale relativ scăzute. Excreția vitaminei D are loc prin bilă, hormonii D trecând în circulația enterohepatică, de unde sunt parțial recuperați. Principalul sistem de inactivare e reprezentat de hidroxi-larea renală în poziția 24, sub acțiunea 24 hidroxi-lazei, enzimă a carei expresie e inhibată de PTH și activată de calciu și de însăși forța activă a vitaminei D, 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$.

Acțiuni

Cel mai important rol al metaboliților de vitamină D este de reglare a homeostaziei fosfocalcice și osoase. Principala formă activă pe receptor este 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$. Receptorii vitaminei D aparțin superfamiliei receptorilor intranucleari. Legarea 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ de receptorul pentru vitamină D (VDR) determină modificarea conformațională a acestuia și heterodimerizarea cu un receptor pentru acid retinoic (RXR). Complexul trimolecular 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ -VDR-RXR se fixează în regiunea promotor a genelor modulate de vitamina D, determinând modularea expresiei acestora.

Acțiuni intestinale

1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ stimulează absorbția activă de calciu la nivelul intestinului subțire. La nivelul polului apical al celulelor intestinale (margine în perie), 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ stimulează trecerea rapidă a calciului din lumenul intestinal în spațiul intracelular printr-un fenomen numit caltranstachie, posibil mediat de efecte non-genomice ale vitaminei. 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ stimulează transportul transcelular al calciului legat de proteine numite *calcium binding proteins* sau *calbindine* și traversarea membranei basolaterale prin activarea calmodulinei și creșterea expresiei canalelor de calciu CaT $_1$. Traversarea membranei celulare e realizată împotriva gradientului de concentrație, cu consum energetic mediat de Ca $^{2+}$ -ATPază (proteină dependentă tot de 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$).

Acțiuni la nivel osos

1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ are rol în maturarea osteoblastelor și osteoclastelor din precursori. Odată maturate, osteoclastele își pierd receptorii pentru vitamina D, astfel încât 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ are o acțiune directă doar asupra osteoblastelor. Activarea osteoblastică determinată de 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ antrenează după sine totuși și activarea osteoclastică prin interferențe RANK – RANK-L și secreții citokinice (vezi capitolul „Metabolismul osos. Osteoporoza”).

Din acest motiv, în funcție de nivelul de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, efectele vor fi predominant de formare (concentrații fiziologice) sau de liză osoasă (concentrații farmacologice, toxice). Efectele benefice ale $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sunt strict dependente de un aport suficient de calciu.

Acțiuni la nivel paratiroidian

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibă, împreună cu nivelul crescut de calciu seric, secreția de PTH. Acest efect are loc prin mecanism genomic, realizându-se inhibiția expresiei genei care codifică PTH.

Efecte non-clasice (non-calcemice) ale vitaminei D

Recent au fost descrise alte efecte ale vitaminei D, exercitate pe celule sau țesuturi care posedă receptori pentru vitamina D: țesut muscular, sistem nervos central, tegumente, sistem imun, precum și unele celule neoplazice. Vitamina D ar putea avea astfel roluri importante în imunomodulare, diferențiere, inclusiv a celulelor tumorale, contractilitate musculară etc.

Menținerea homeostaziei fosfocalcice se realizează sub acțiunea hormonilor calcitropi (figura 33):

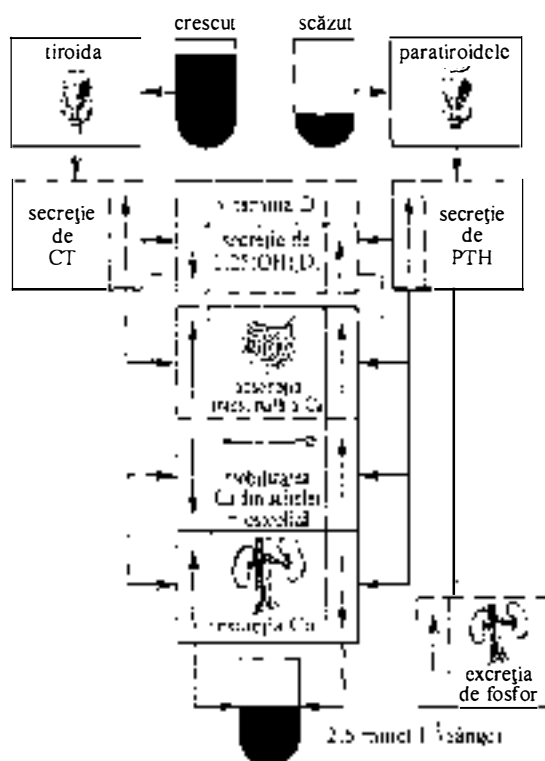


Figura 33. *Principalele mecanisme ale reglării homeostaziei calciului* (după Azna, 1989)

Hiperparatiroidia (HPTH)

Definiție

Ansamblul stărilor patologice legate de secreția excesivă a glandelor paratiroidelor, rezultată din :

1. HPTH – primară = hiperfuncție autonomă a 1 sau N glande paratiroide = adenom, cancer, hiperplazie.
2. HPTH – secundară = hiperfuncție reactivă la carența de Ca^{++} sau excesul de fosfați.
3. HPTH – terțiară = o autonomizare a patologiei precedente cu hiperplazie sau adenom ce continuă să funcționeze deși cauza inițială (scăderea Ca^{++}) a dispărut.
4. HPTH – paraneoplazică = excepțională secreția de către o tumoră malignă a unui factor hormonal cu activitate asemănătoare PTH.

Forme clinice asociate

- MEN I :
 - adenom hipofizar ;
 - HPTH primar (hiperplazie paratiroidiană) ;
 - tumoră enteropancreatică endocrină.
 - MEN IIa :
 - HPTH primar (hiperplazie paratiroidiană) ;
 - CMT ;
 - feocromocitom.
- Asociere cu tumoră brună de maxilar.

Diagnostic

1. HPTH – primară

Frecvența : = 28/100.000 ; 1/500-1/1.000 – mai frecvent în deceniul 6 de viață ; raportul F/B = 3/2.

- adenomul reprezintă forma cea mai frecventă ;
- 15-20% dintre cazuri evoluează cu hiperplazie și pot aparține uneori MEN ;
- 1% cancer.

Se realizează o pierdere a feedbackului negativ al calcemiei pentru PTH, care e secretat în exces.

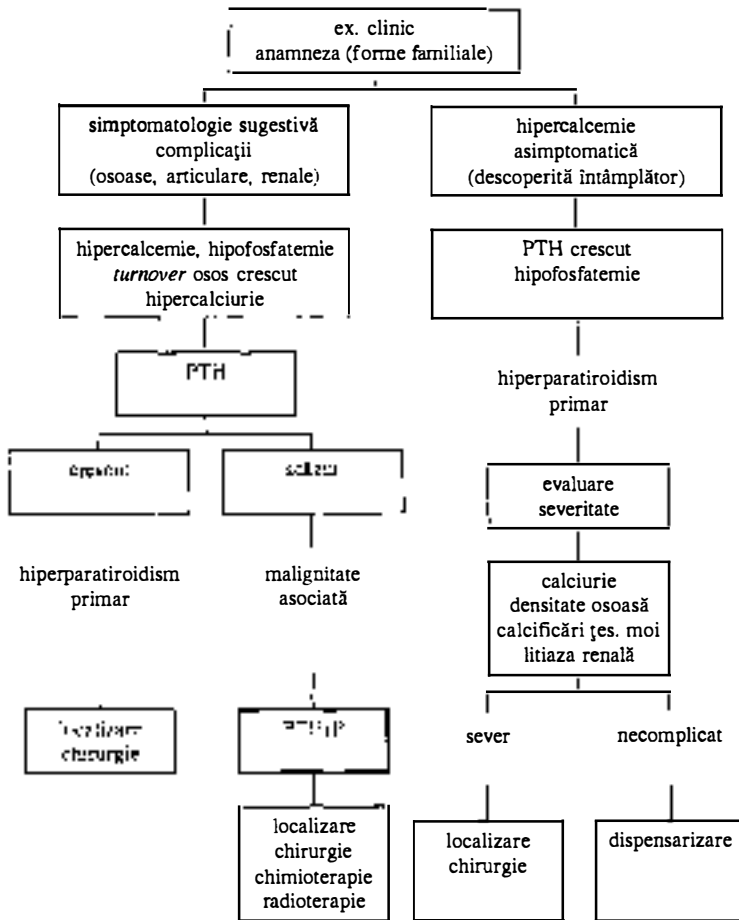


Figura 35. Hiperparatiroidism primar. Algoritm de orientare și terapeutică

Sindromul clinic al hipercalcemiei

Evoluția clinică este obișnuit latentă ; rar severă (hipercalcemie acută pe teren nefavorabil = bătrâni, stare generală alterată).

1. Manifestări neuropsihice și musculare :

- astenie fizică și psihică (50 %) ;
- cefalee (10 %) ;
- adinamie, hipotonie musculară = pseudo-miopatie ;
- hiporeflexie, areflexie, paralizie = tablou pseudo-polinevritic EMG pozitivă, biopsie normală ;
- tulburări de caracter, a funcției intelectuale, depresie ;
- encefalopatie hipercalcemică (obnubilare, somnolență, comă) cu alterarea reversibilă a EEG.

2. *Gastrointestinale* :

- anorexie ;
- *greșuri, vărsături uneori incoercibile* ;
- dureri epigastrice sau abdominale \pm meteorism sau constipație ;
- ulcer și/sau pancreatită.

3. *Renale* :

- sindrom poliuro-polidipsic : antagonismul hipercalcemiei/ADH pe tubul distal ;
- litiază renală – calculi de fosfați și/sau oxalați cu colică nefritică, hematurie, infecții urinare, hidronefroză ;
- nefrocalcinoză ;
- insuficiență renală acută sau cronică, acidoză, hiperazotemie, HTA, oligurie (puseu acut de hipercalcemie), deshidratare, febră, obnubilare, hiperazotemie, alcaloză metabolică, hipocloremie, hipokaliemie, deces prin comă azotemică + tulburări cardiace.

4. *Cardiovascular* :

- tahicardie sau bradicardie ;
- HTA ;
- modificări EKG :
 - ST scurtat ;
 - aplatizare T prin hipokaliemie ;
 - tulburări de ritm.

5. *Manifestări asociate* :

- scădere ponderală (30%) ;
- febră (rar) ;
- calcificări metastatice :
 - subcutanate = prurit ;
 - viscerale (vasculare, renale, pancreas, pulmon, cord, ochi, timpan) ;
 - capsulo-ligamentare + tendinoase.

6. *Manifestări osoase* (doar în formele severe, astăzi rare) = osteită fibro-chistică Recklinghausen :

- dureri osoase : oase lungi, coloană, bazin ; fracturi spontane ; tumefacții osoase ;
- deformarea scheletului, resorbție subperiostală, osteoporoză, pierderea precoce a dinților.

Biologic (vezi figurile 34 și 35) :

- tipic : *Examen radiografic* : mâini, craniu, coloană, bazin
 - hipercalcemie (dozarea Ca ionic) = demineralizare ;
 - hipofosfatemie evidentă = resorbție osoasă localizată ;
 - hiperfosfaturie (mai puțin frecventă) = osteoporoză.

Markeri de activitate osteoblastică :

- creșterea fosfatazei alcaline ;

2. HPTH secundară

- reacțional la o scădere a calcemiei de lungă durată, reversibil la tratamentul etiologic ;
- sindrom complex :
 - patologie inițială ;
 - reacție hiperparatiroidiană.
- apare în :
 - carența de aport și absorbția de Ca^{++} și vitamina D ;
 - insuficiența renală cronică : *clearance*-ul creatininei $< 30 \text{ ml/min.}$, retenție de fosfor, absența activării vitaminei D ;
 - stimularea cronică a secreției de PTH sub influența terapiei cu litiu.

Evoluție :

- lungă, asimptomatică ;
- bilanț calcic normal, scăzut sau crescut ;
- anomalii histomorfometrice ;
- apar : dureri, prurit, calcificări difuze = „osteodistrofie renală”.

Diagnostic diferențial dificil : cu HTA secundară și IR secundară unui HPTH primar.

Tratament :

- etiologic ;
- simptomatic :
 - aport de calciu și vitamina D ;
 - gel aluminiu (scade hiperfosforemia).

3. HPTH – terțiară :

- autonomizarea situației precedente, care este ireversibilă deși carența calcică s-a corectat ;
- calcemia crescută ;
- tratament chirurgical.

4. HPTH – paraneoplazică :

- secreția de către o tumoră a unei substanțe cu activitate analoagă PTH : cancer bronșic, de timus, renal, pancreatic, hepatic ;
- hipercalcemia se corectează după ablația tumorii și reapare în caz de recidivă.

Diagnostic diferențial

1. HPTH – primară de cea secundară, terțiară, paraneoplazică.
2. Sindromul hiperparatiroidiei familiale : 1-10% dintre bolnavii cu HPTH aparțin unei familii de HPTH ; hiperplazie, adenom, MEN.
3. Hipercalcemia hipocalciurică familială (hipercalcemia familială benignă) – mutație inactivatoare a receptorului de calciu de la nivelul celulei paratiroidiene, care determină

o scădere a sensibilității acesteia la feedbackul negativ exercitat de hipercalcemie, având drept consecință un nivel ușor crescut de PTH asociat unui nivel crescut de calciu seric :

- transmitere autosomal dominantă ;
- radiologic normal ;
- biologic : Ca, Mg crescute, fosfor moderat scăzut, PTH, cAMP la limita superioară a normalului sau ușor crescute ;
- tratament : paratiroidectomia – nu normalizează calcemia, se recomandă supraveghere regulată.

Diagnosticul diferențial al hipercalcemiilor (vezi figura 34)

1. *Hipercalcemia malignă :*

- a) distrucție osoasă prin activare de limfokine sau factor de activare a osteoclastelor (OAF) :
 - hemopatii (B. Hodgkin, limfom cu celule T, B, limfom Burkitt) ;
 - tumori solide metastatice : 10-15% dintre hipercalcemii sunt prin invadare osoasă malignă.
- b) prin secreție de către tumoră a unui factor hipercalcemiant :
 - parathormon-like ;
 - PTH-related protein (PTHrP, 141 aa) – mai frecvent.

2. *Hipercalcemiile iatrogene :*

- hipervitaminozele D (prin creșterea absorbției intestinale) ;
- hipervitaminoza A (stimulează resorbția osoasă) ;
- estrogenii + antiestrogenii (30% dintre cei cu cancer de sân) ;
- citrat de litiu (prin hiperparatiroidie) ;
- diureticele tiazidice (reduc calciuria – stimulează resorbția tubulară) ;
- aminofilina.

3. *Hipercalcemiile din bolile granulomatoase* – sarcoidoza (10% dintre formele ușoare ; 50% dintre cele evolutive). Există o producție extrarenală de vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ în macrofagele granulomului, 1α hidroxilaza este stimulată prin : interferon, limfokine produse de limfocitele activate.

4. *Hipercalcemiile din „sindromul lapte și alcaline” :*

- în tratamentul ulcerului ;
- există două forme :
 - acută (sindromul Cope) : dispare prin întreruperea intoxicației ;
 - cronică (sindromul Burnett) : asociază litiază, IR, HTA.

5. *Hipercalcemia din osteoporoza de imobilizare* – reversibilă.

6. *Hipercalcemiile endocrine :*

- hipertiroidiile, în 5-50% dintre cazuri au *turnover* osos crescut = osteoporoză ;
- hipotiroidie (la copil) – hipersensibilitate la vitamina D, scăderea remodelării osoase, tendință la hipocalcemie = HPTH secundar ;
- feocromocitom : PTH – RP ;

- boala Addison – criză = hemoconcentrație ;
- acromegalie (HPTH – familial) ;
- tumori pancreatice : PTH – RP ; VIP = diarei acute, hipokaliemie, aclorhidrie.

7. *Hipercalcemiile particulare ale copilului :*

- hipercalcemie cronică cu deficit de creștere ;
- sindromul Williams – stenoză de aortă supraventriculară ;
- hipercalcemie idiopatică ;
- hipofosfatazemie ereditară.

Diagnostic diferențial radiologic:

- displazia fibroasă Jaffé-Lichtenstein ;
- boala osoasă Paget ;
- mielomul multiplu ;
- metastazele osoase ;
- osteomalacia, osteoporoza de alte cauze.

Tratament

I. *Medicamentos* : cu scopul scăderii calcemiei, folosit în formele acute de hipercalcemie și în vederea pregătirii pacientului pentru tratamentul chirurgical :

1. Rehidratare, reechilibrare hidroelectrolitică.
2. Regim alimentar : aport scăzut de calciu și vitamina D.
3. Medicație ce scade calcemia, PTH :
 - calcitonina, bisfosfonații, mytramicina (scad calcemia) ;
 - propranololul (scade calciul + PTH) ;
 - cimetidina (scade PTH).
3. Medicație ce crește eliminarea de Ca^{++} :
 - furosemid (perfuzie în hipercalcemia acută) ;
 - epurare extrarenală.
4. Blocarea absorbției de Ca^{++} :
 - corticoizii.

Utilizarea analogilor non-hipercalcemici ai vitaminei D (paricalcitol) și a calcimimeticelor activatoare de receptor calcic (cinacalcet) pentru inhibiția medicamentoasă a secreției de PTH este utilizată în hiperparatiroidismul secundar implicat în osteodistrofia renală. Această medicație poate reprezenta în viitor o alternativă la paratiroidectomia exercitată în prezent de rutină în hiperparatiroidismul primar.

II. *Chirurgical*

- adenomectomie :
 - 3 + 1/2 din a 4-a paratiroidă în hiperplazie sau extirparea tuturor paratiroidelor cu implant subcutan al unui fragment paratiroidian ce va putea fi ulterior mai ușor de extirpat în caz de persistență a hiperparatiroidismului ;

- chirurgie largă pentru adenocarcinom urmată de radioterapie externă.

Paratiroidectomia prin abord clasic larg permite controlul celor 4 paratiroide și rezecția celei cu volum crescut. Localizarea preoperatorie permite uneori abordul unilateral cu verificarea unei eventuale hiperplazii intraoperator, pe cealaltă paratiroidă homolaterală. Paratiroidectomia minim invazivă se poate realiza prin incizie de 2 cm suprasternală, eventual radioghidat, sau endoscopic. Paratiroidectomia minim invazivă prezintă avantaje estetice și riscuri operatorii scăzute, dar e însoțită de un risc crescut de a nu diagnostica hiperplaziile paratiroidiene, adenoamele paratiroidiene multiple și ectopice. Posibilitatea de monitorizare rapidă a eficacității operației este reprezentată de dozarea imediat post-operatorie a calcemiei și parathormonului. Lipsa normalizării rapide a acestor parametri sugerează persistența de țesut paratiroidian autonom și implică reintervenția.

Indicațiile intervenției chirurgicale din hiperparatiroidism

Ținând cont de diagnosticarea frecventă în ultima perioadă a hiperparatiroidismelor subclinice, mai ales datorită descoperirii biologice a hipercalcemiilor prin dozarea de rutină a calciului seric, se pune problema dacă este necesară paratiroidectomia în toate aceste cazuri. Astfel, majoritatea pacienților cu hiperparatiroidism primar sunt asimptomatici în momentul diagnosticului, iar calciul seric, litiaza renală, funcția renală sau pierderea de masă osoasă suferă rareori agravări în cazul în care nu se intervine chirurgical. Pe de altă parte, dacă se pune în balanță costul intervenției chirurgicale (în general fără riscuri perioperatorii îngrijorătoare) și costul urmării periodice a pacienților neoperați pentru perioade lungi de timp, este posibil ca intervenția chirurgicală să fie inclusiv soluția economic avantajoasă. Păreră unanimă (convenția NIH 2002) este că intervenția chirurgicală trebuie rezervată cazurilor în care raportul risc-beneficiu aduce avantaje pacientului. Diverse consensuri au ajuns la concluzia că intervenția chirurgicală este recomandabilă atunci când calciul seric are valori constant crescute cu 1 mg/dl peste limita superioară a metodei de referință sau dacă a existat un episod de hipercalcemie cu pericol vital crescut, dacă funcția renală suferă reduceri semnificative, dacă este prezentă litiaza renală sau dacă nivelul calciuriei este crescut peste 400 mg/24 h, dacă masa osoasă este redusă cu mai mult de 2 DS pentru rasă, sex și vârstă sau dacă pacientul are sub 50 de ani, mai ales femeile premenopauzale. Intervenția chirurgicală este de asemenea de dorit în cazul pacienților refractari la acceptarea de controale periodice sau al pacienților care prezintă comorbidități. Intervenția chirurgicală minim invazivă, precum și efectele benefice ale paratiroidectomiei asupra scheletului, chiar și în formele ușoare de hiperparatiroidism, determină tendința largirii indicațiilor de paratiroidectomie.

Urmărirea pacienților cu hiperparatiroidie ușoară sau asimptomatică, neoperați (după Bilezikian, 2002)

Evaluarea bianuală a calcemiei și anuală a creatininei, a densității minerale osoase (DXA) la coloană, șold și antebraț, ecografie abdominală la prima evaluare. Evaluarea calciuriei nu este necesară.

De reținut :

Frecvența : 1 la 500 din populația generală (predominant la femeile în postmenopauză).

Hiperparatiroidismul primar :

- 85% adenom unic ;
- 14% hiperplazie ;
- adesea asociat cu alte anomalii endocrine (MEN I, II) ;
- < 1 % carcinom.

Atenție ! Marea majoritate a bolnavilor sunt asimptomatici.

Investigații :

- calcemie (corectată pentru proteine) ;
- PTH ;
- calciurie 24 h (+ creatinina urinară) ;
- markeri osoși.

Explorarea organelor-țintă :

- os : BMD, radiografie ;
- rinichi : ecografie ;
- pancreas : ecografie.

Localizare :

- explorare chirurgicală (chirurg experimentat) ;
- în caz de eșec :
 - scintigrama $^{99\text{mTc}}$ MIBI.
- CT ;
- ultrasonografie ;
- cateterism cu dozarea PTH din venele afluențe.

Tratament :

- chirurgical :
 - chirurg experimentat ;
 - vezi „American NIH consensus”.
- medical :
 - terapie hormonală de substituție ;
 - bisfosfonați ;
 - fosfat per os.

Hipoparatiroidia (hPTH)

Definiție

O situație metabolică rară rezultată din hipofuncția paratiroidelor, dată de absența sau alterarea paratiroidelor = hPTH lezională sau punerea în repaus a paratiroidelor = hPTH funcțională.

Etiologie

1. *hPHT – lezională* :

- a) – postoperatorie-tiroidectomie :
 - ablația paratiroidelor ;
 - necroza ischemică a paratiroidelor.
- post-IRA-terapie – b. Basedow, cancer tiroidian.
- b) afectare secundară a paratiroidelor : în sarcoidoză, boala Wilson, hemocromatoză, carcinom metastatic ;
- c) idiopatică : rară, familială = atingere autoimună a paratiroidelor :
 - anticorpi antiparatiroidă crescuți în 1/3 din cazuri ;
 - asocierea altor boli autoimune în sindromul poliglandular autoimun de tip I (hipoparatiroidie, boala Addison, moniliază mucocutanată, alopecie, hipogonadism primar, hipotiroidism primar, hepatită cronică activă, vitiligo, anemie pernicioasă). Acest sindrom se transmite în manieră autosomal recesivă ;
 - neonatală : agenezie paratiroidiană izolată sau asociată cu aplazie timică – sindromul Di George (lipsa dezvoltării perechii a 3-a brahiale).

2. *hPHT – funcțională* :

- a) la nou-născut = tranzitorie (hipercalcemia mamei) ;
- b) iatrogenă :
 - postchirurgical : HPTH – inerția paratiroidelor restante ;
 - după folosirea unor agenți : aluminiu, asparaginază, doxorubicină, cimetidină, etanol ;
 - deficit de Mg dat de aminoglicozide, cisplatin, pentamidine, digoxin, amfotericină B, diuretice. Scăderea acută de Mg duce la supresia secreției PTH.
- c) de însoțire – în pancreatita acută.

Diagnostic (figurile 36 și 37)

Clinic:

- frecvență crescută la femei ;
- crize de tetanie ;
- semne de tetanie latentă ;
- tulburări trofice.

A. *Criza de tetanie* :

- anunțată prin parestezii ale extremităților, rău general ;
- contracturi simetrice ale extremităților, „mână de mamoș” ;
- hiperextensia gambelor și picioarelor ;
- contractura musculaturii peribucale ;
- hiperextensia trunchiului = opistotonus.

Contracturile sunt penibile, nedureroase, pacienții sunt speriați, transpirați.

Criza durează câteva minute, cedează spontan sau la calciu intravenos.

Uneori apar fenomene de însoțire, contracturi ale musculaturii netede :

- laringospasm ;
- bronhospasm ;
- spasm - frenic, gastric, piloric.

B. *Semne de tetanie latentă*

Semne de hiperexcitabilitate neuromusculară evidențiate prin :

- semnul *Chvostek* :
 - percuție la jumătatea distanței tragus-comisură bucală :
 - contractura buzei superioare (tip I) ;
 - buzei superioare + aripa nasului (tip II) ;
 - hemifacies (tip III).
- manevra *Trousseau* : manșeta tensiometrului/garou, menținerea presiunii la 50 mmHg - 3 min. = „mână de mamoș” ;
- testul *hiperpneei provocate* : ventilație amplă și forțată 3 min. - declanșează o criză generalizată sau sensibilizează :
 - semnul Chvostek ;
 - manevra Trousseau.
- *hiperreflectivitatea osteotendinoasă generalizată* : cercetarea semnelor Weiss, contracția orbicularului pleoapelor ; Lust - percuția capului peroneului duce la flexia și abducția piciorului.

C. *Tulburările trofice*

Sunt expresia tardivă a unei hipoparatiroidii vechi :

- necunoscute ;
- insuficient tratate :
 - pielea : uscată, scuamoasă ;
 - unghii : striate, casante, cu leuconichie și perionixis micotic ;
 - păr : uscat, friabil ;
 - dinții : alterarea emailului dentar (aspect gălbui, striat, erodat), dantură cu bord crenelat, carii frecvente, dinții spați ;
 - ochii : cataractă endocrină - subcapsulară anterioară și/sau posterioară ;
 - calcificări anormale : nucleul gri central (sindromul Fahr) - decelabil prin CT, responsabil de tulburări extrapiramidale.

Explorare paraclinică

1. *Răsunetul hipoparatiroidiei și hipocalcemiei cronice :*

- EMG - activitate repetitivă, dublete, triplete și multiplete de repaus/sensibilizare cu garou - hiperpnee ;
- EEG - perturbări iritative difuze ;
- EKG - alungirea segmentului QT ;
- cataractă ;
- calcificări ale nucleului gri central.

2. *Perturbarea metabolismului fosfo-calcic :*

- scăderea calcemiei și Ca^{++} - la mai multe explorări succesive ;
- creșterea fosforemiei ;
- FA este normală ;
- calciurie scăzută ;
- *clearance*-ul fosforului diminuat.

3. *Dozarea PTH :*

- PTH - scăzut sau nedozabil.

4. *Explorări dinamice :*

- test EDTA :
 - duce la scăderea exagerată a calcemiei, cu lipsa normalizării acesteia la 12-24 h ;
 - dozarea PTH scăzută.
- test cu Ca^{++} marcat :
 - scăderea absorbției intestinale ;
 - scăderea *turnover*-ului osos ;
 - scăderea Ca^{++} .
- dozarea cAMP după injectarea PTH permite diagnosticul diferențial a hPTH de pseudo-hipoparatiroidii.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial (vezi algoritmul de explorare a hipocalcemiei) se face cu alte stări ce simulează hPTH.

1. *Pseudo-hipoparatiroidia :*

- rară ;
- insensibilitatea receptorului la PTH (rezistența la PTH a fost descrisă de Albright în 1942, fiind primul sindrom de rezistență la hormoni) ;
- familială și asociază :
 - semne de tetanie, tulburări trofice.
- aspect clinic particular numit „osteodistrofia Albright” :
 - talie mică ;
 - obezitate ;
 - facies rotund ;
 - brahimetacarpie (completă sau la nivelul 4-5) ;
 - brahimetatarsie ;
 - calcificări subcutanate ;
 - debilitate mintală.
- biologic :
 - hipocalcemie ;
 - hiperfosforemie ;
 - integritate paratiroidiană.

- insensibilitatea receptorilor la PTH atestată prin :
 - dozarea PTH plasmatic = concentrație crescută ;
 - test stimulare cu PTH exogen (Ellsworth-Haward).

NU crește fosfaturia, dar dozarea cAMP plasmatic și urinar arată existența a două tipuri de pseudohipoparatiroidie : *tip I* – fosfaturia și cAMP nu crește ; *tip II* – fosfaturia nu crește ; cAMP urinar crește, sugerând o anomalie situată înaintea receptorului membranar (insensibilitate la PTH).

2. *Pseudo-pseudo-hipoparatiroidia* :

- subiecți cu aspect de sindrom Albright ;
- bilanț fosfo-calcic normal.

3. *Pseudo-hipo-hiperparatiroidia* :

- creșterea fosfatazei alcaline ;
- semne de resorbție subperiostală pe radiografie (sensibilitatea osoasă la PTH păstrată) ;
- celule renale – afectate.

Diagnosticul diferențial cu alte tetanii/hipocalcemii:

- carență de aport/absorbție Ca^{++} + vitamina D : rahitism, gastrectomii, pancreatită cronică, obstrucții biliare, malabsorbție intestinală ;
- deficit de activitate a vitaminei D : rahitism vitamino-rezistent, hepatită cronică, IR ;
- alcaloze : respiratorii, metabolice ;
- hiperkaliemie (acidoză = IR, comă diabetică) ;
- hipomagneziemie.

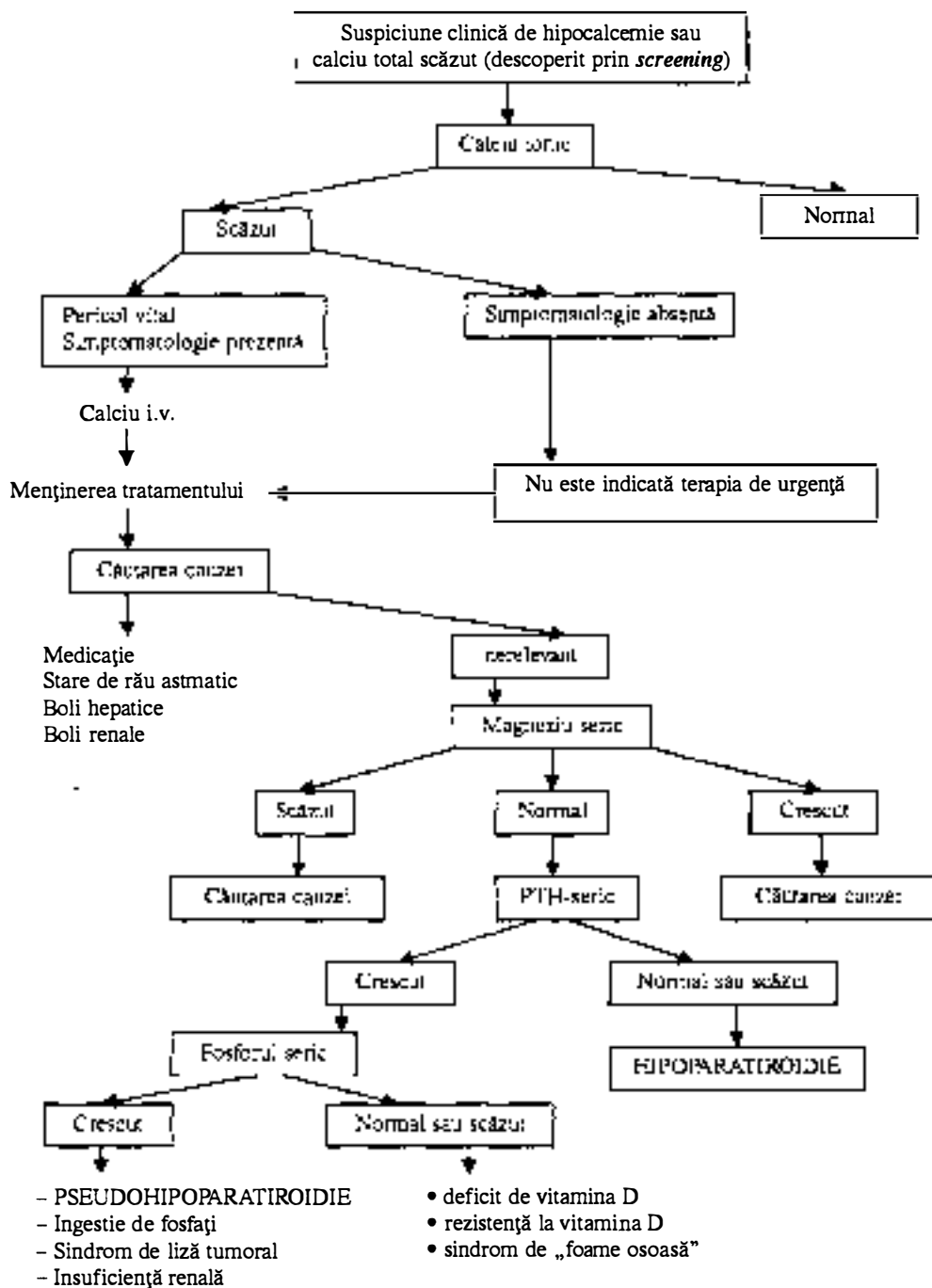


Figura 36. Algoritm de explorare a unei hipocalcemii

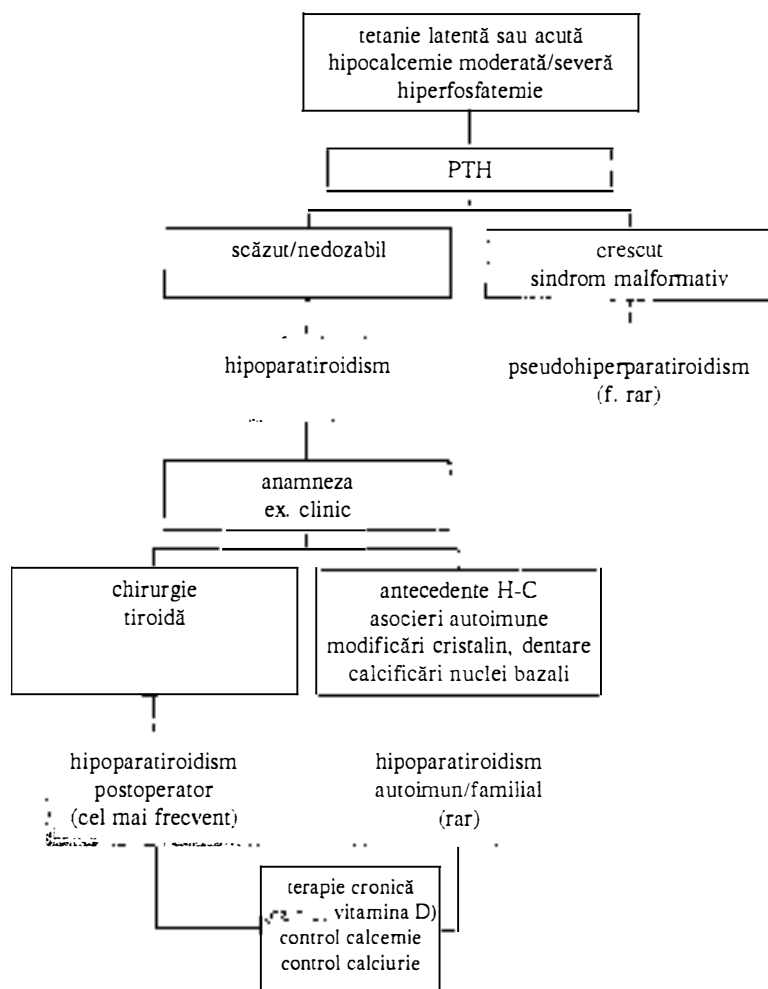


Figura 37. Hipoparatiroidism. Algoritm de orientare diagnostică și terapeutică

Tratament

1. Tratamentul în criza de tetanie :

- injecție i.v. cu o fiolă de calciu gluconic 10% (10 ml = 90 mg calciu elementar = 1 g gluconat de calciu) ;
- în criza prelungită - perfuzie continuă cu calciu și asocierea orală sau i.m. de vitamina D ;
- în formele moderate, 10 ml calciu gluconic 10% + 500 ml ser glucozat 5%/6 h ;
- în formele severe (de exemplu, „hungry bone” syndrome), 10-15 mg/kg/24 h de calciu gluconic ; doza poate atinge un maxim de 10 g/24 h.

Controlul EKG în timpul perfuziei cu calciu, mai ales la cei digitalizați.

2. *Tratamentul de fond*

Se folosește terapia orală cu calciu și vitamina D.

Aportul de calciu elementar pe cale orală zilnic (calciu lactic) este de 1.000-3.000 mg.

Trebuie avută în vedere solubilitatea calciului și bioactivitatea sa. Calciul citrat, lactat, gluconat este mai solubil decât carbonatul de calciu. Clorura de calciu (soluție) este de regulă prost tolerată. Utilizarea fosfatului tricalcic este limitată la pacienții cu hiperfosforemie.

Vitamina D se prezintă sub diferite forme. În hipoparatiroidie se administrează doze farmacologice :

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| - ergocalciferolul (D_2) | 1-20 mg/zi ; |
| - colecalciferolul (D_3) | 1-10 mg/zi ; |
| - dihidrotahisterolul | 375-750 μ g/zi ; |
| - 25(OH)D (calcifediol) | 20-200 μ g/zi ; |
| - 1(OH)D (alfacalcidol) | 0,5-1 μ g/zi ; |
| - 1,25(OH) $_2$ D (calcitriol) | 0,75-3 μ g/zi. |

Tratamentul cronic se face sub supravegherea calcemiei, calciuriei și fosforemiei, pentru a evita mai ales supradozările de vitamina D.

În ultimul timp există studii în care autorii afirmă că înlocuirea vitaminei D cu două doze zilnice de PTH ar fi mai eficientă.

Spasmofilia: tetanie cronică constituțională (TCC)

Definiție

Hiperexcitabilitatea neuromusculară declanșată de emoție, conflict, efort, oboseală.

Trebuie căutate două tipuri de tulburări organice :

- tulburări digestive ce împiedică absorbția de Ca^{++} ;
- fuga urinară de Ca^{++} ;
- survine la persoane predispuse : nevroză anxioasă, personalitate isterică.

Frecvență

Este crescută la femei tinere, anxioase, ce prezintă insomnii, stări depresive, „rău general”, pseudovertij, sete de aer, cefalee, dismenoree. Există întotdeauna un factor declanșator, emoțional și frica de criză.

Manifestări clinice:

- criză de tetanie de intensitate variabilă ;
- furnicături, crampe musculare, pseudopierderi ale stării de conștiență ;
- criză de lacrimi, suspine, polipnee ;
- criză de agitație cu aspect spectacular.

Examen fizic:

- semnul Chvostek „+”;
- manevra Trousseau \pm .

Biologic:

Absența anomaliilor :

- calcemia, magneziemia, bicarbonații, kaliemia și testele dinamice sunt în limite normale ;
- calciuria poate fi crescută ;
- EEG + EKG sunt normale, EMG pozitivă.

În evoluție poate apărea un dezechilibru fosfo-calcic.

Tratament

- îndepărtarea anturajului ;
- calmarea pacientei ;
- injectarea i.m. a unui sedativ ;
- injectarea i.v. – calciu gluconic/ SO_4Mg .

Tratament de fond :

- 2-5 luni/an :
 - calciu : 500-1.000 mg/24 h ;
 - vitamina D_3 : 5-10 mg/zi sau ;
 - magneziu – Trimag, SO_4Mg , Mag 2, Magnesposmyl 50, Magne-B6.
- tranchilizante ;
- psihoterapie.

METABOLISMUL OSOS. OSTEOPOROZA

Dumitru D. Brănișteanu, Corina Găleşanu, Eusebie Zbranca

Sistemul osos – structură și funcție

Scheletul osos este unul dintre cele mai bogat reprezentate sisteme tisulare din organism, cu rol de susținere, protecție și locomoție. Osul are tripla calitate de a fi *rigid*, protejând țesuturile moi de traumatisme, *elastic*, rezistând forțelor de torsiune, și *ușor*, putând astfel să fie facil de mobilizat prin contracții musculare.

Componentele osului

Scheletul e alcătuit în cea mai mare parte dintr-o matrice osoasă mineralizată, având în același timp un conținut celular foarte activ. Matricea osoasă se formează prin mineralizarea unei rețele proteice formate din collagen de tip I. Două treimi din masa osoasă este alcătuită din săruri minerale de hidroxiapatită sau amorfe, restul osului fiind în mare parte alcătuit din apă și collagen de tip I. Din structura osului mai fac parte compuși organici non-colagenici, precum proteoglicani, lipide, proteine acide, osteonectină, osteocalcină (gla – proteină), osteopontină și factori de creștere, cu roluri încă insuficient elucidate.

Forme de țesut osos

Din punct de vedere anatomic, există două forme de țesut osos : *os cortical* sau *compact*, alcătuit din straturi dense de țesut colagenic mineralizat, care conferă rigiditate osului și reprezintă componenta principală a oaselor lungi sau tubulare, și *os trabecular* sau *spongios*, ce asigură rezistență și elasticitate oaselor și este majoritar în oasele scheletului axial (figura 38). Afectarea osului cortical cauzează fracturi ale oaselor lungi, în timp ce afectarea osului trabecular conduce atât la tasări vertebrale, cât și la fracturi ale oaselor lungi prin scăderea gradului lor de elasticitate și rezistență la șoc.

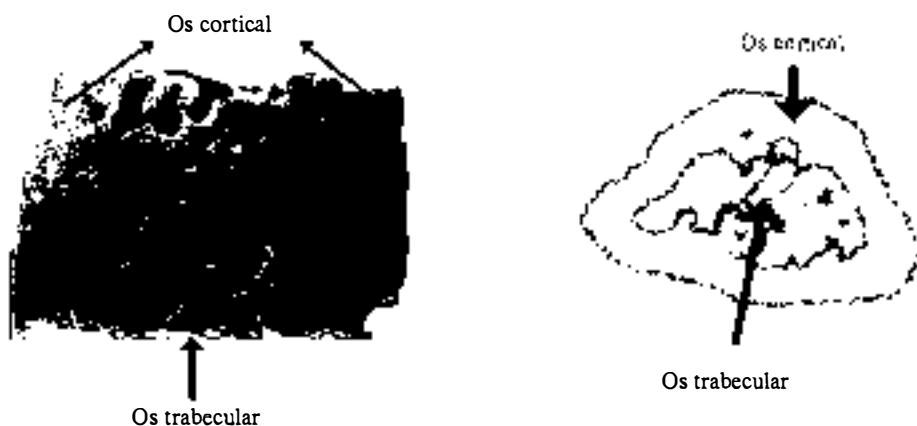


Figura 38. *Osul cortical și osul trabecular. Stânga : imagine vertebrală la șobolan. Dreapta : secțiune de epicondil femural la șoarece (microcomputer tomografie)*

Celulele osului. Remodelarea osoasă

Țesutul osos este supus permanent unui proces de remodelare. Acest proces este necesar lizei porțiunilor osoase vechi și înlocuirii acestora cu țesut colagenic nou, structurat pe liniile de forță la care e supus osul, formând o rețea proteică ce va fi ulterior mineralizată. Remodelarea osoasă are loc prin interacțiunea celulelor osoase. Osul conține trei tipuri celulare : osteoblaste, osteocite și osteoclaste, dintre care osteoblastele sunt implicate în formarea osoasă, iar osteoclastele au rol major în resorbția/liza osoasă (figura 39).

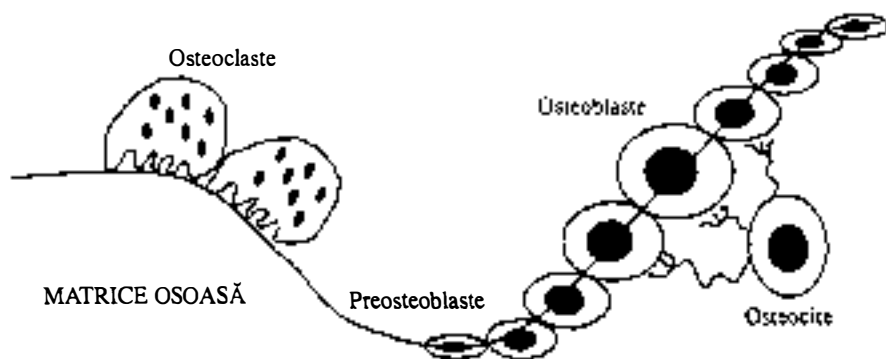


Figura 39. *Tipuri celulare care interacționează la nivelul matricii osoase*

Osteoblastele

Osteoblastele (figurile 39 și 40) sunt celule de origine mezenchimală. Osteoblastele posedă numeroși receptori pentru principalii hormoni cu rol asupra metabolismului osos : parathormon, vitamina D, estrogeni, androgeni, glucocorticosteroizi, hormoni tiroidieni. Osteoblastele activate

sub acțiunea PTH, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sau a altor factori citokinici și hormonalți sunt supuse unui proces de diferențiere (figura 40), sintetizând proteine ale matricii proteice osoase – collagen de tip I, dar și proteine non-colagenice (fosfatază alcalină, osteocalcină). Osteoblastele diferențiate migrează către suprafața osoasă aflată în proces de remodelare, formând țesut osos nou (osteoid, alcătuit din matrice colagenică inițial nemineralizată) și declanșând procesul de mineralizare a matricii nou formate. În procesul de mineralizare, are loc depozitarea cristalelor de hidroxiapatită pe straturile colagenice ale osteoidului, formându-se osul lamelar. Mineralizarea osoasă e dependentă de prezența unor enzime și proteine non-colagenice, precum fosfataza alcalină osoasă și osteocalcina (tabelul 13), secretate tot de osteoblastele activate, precum și de un aport adecvat de calciu și fosfat extracelular.

Osteocitele

Osteocitele (figura 39) sunt osteoblaste senescente, rămase prizoniere în osul cortical în timpul procesului de remodelare osoasă. Osteocitele aflate într-un osteon (unitate osoasă) comunică între ele, precum și cu osteoblastele de suprafață prin prelungiri dendritice aflate în același timp în contact cu capilarele nutritive osoase. Osteocitele formează astfel un sincițiu celular ce facilitează translocarea de țesut mineral înspre/dinspre suprafețele de remodelare osoasă.

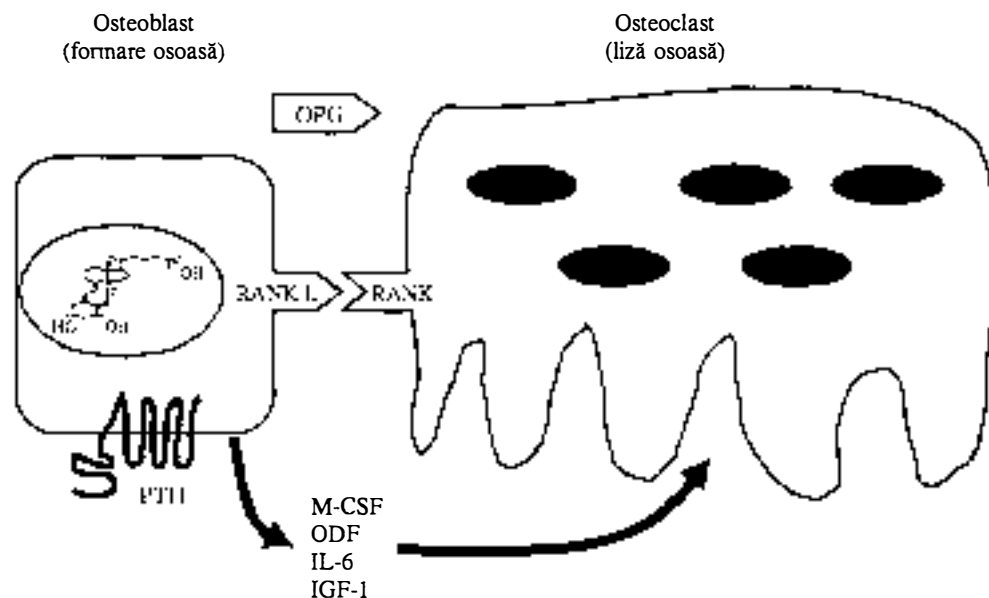


Figura 40. Cuplarea dintre osteoformare și osteoliză. Osteoblastul prezintă receptori pentru hormoni ce îi influențează direct activitatea (de exemplu, receptori membranari pentru PTH și receptori intranucleari pentru $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Osteoblastele activate formează țesut osos nou și secretă citokine și hormoni cu efect paracrin (monocyte colony stimulating factor, osteoclast differentiation factor, interleukina-6, IGF-1) ce vor activa osteoclastele, realizând cuplarea formare-liză. Activarea osteoclastică poate avea loc prin interferență celulară directă între RANK-L și RANK. Interferența RANK-L – RANK poate fi blocată de osteoprotegerina secretată de osteoblast

Osteoclastele

Osteoclastele sunt celule gigante multinucleate, de origine monocitară (figurile 39 și 40). Diferențierea osteoclastică este dependentă de factori de creștere (*macrophage colony stimulating factor*, M-CSF), *citokine* (interleukina-6), precum și hormoni (PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Odată diferențiate, osteoclastele își pierd receptorii pentru PTH și $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, rămânând predominant dependente de stimulii paracrini. Osteoclastele sunt specializate în resorbția osoasă. În decursul acestui proces, osteoclastul acoperă o suprafață de resorbție osoasă limitată de un inel adeziv ce înconjură ermetic o invaginare a membranei osteoclastice, numită margine în perie. Marginea în perie a osteoclastelor acționează asemenea unui lizozom gigantic, dizolvând țesutul mineral osos prin secreția sa acidă și lizând matricea colagenică prin secreția de proteaze. Din procesul de liză rezultă peptide colagenice conținând structuri piridinolinice (tabelul 13) care pot fi măsurate în urină, evaluându-se astfel rata de resorbție osoasă. Osteoclastele posedă receptori pentru calcitonină. În condiții fiziologice, la om, calcitonina nu are un efect semnificativ asupra metabolismului osos. În condiții de stimulare osteoclastică aberantă însă, ca, de exemplu, în boala Paget, în osteoporoza cu *turnover* osos crescut sau în metastaze osoase, calcitonina inhibă activitatea osteoclastică.

Remodelarea osoasă

Reînnoirea (remodelarea) osoasă are loc în cicluri succesive în urma cărora osul vechi este resorbit și înlocuit cu os nou.

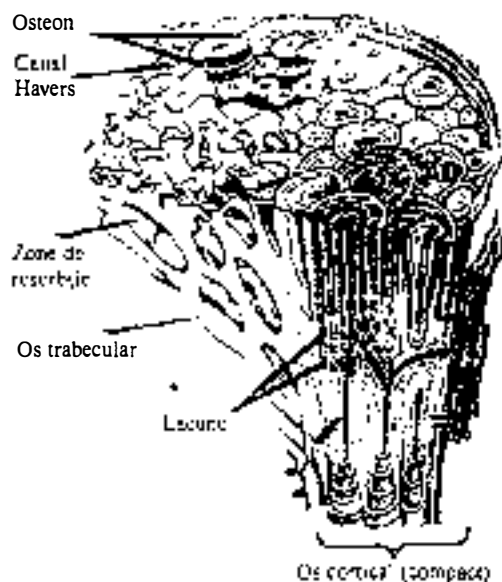


Figura 41. Structura osoasă în secțiune transversală (sus) și longitudinală (jos)

Osul cortical este remodelat dinăuntru, prin săparea de conuri (tuneluri) de către grupuri de osteoclaste. Osteoblastele se poziționează apoi pe pereții interni ai acestor

tuneluri, declanșând formarea de os nou și îngustând progresiv tunelurile până la formarea de canale haversiene subțiri, osteoblastele rămase prizoniere transformându-se în osteocite. Osul nou format în interiorul unui astfel de con este denumit osteon (figura 41). Osul trabecular este remodelat numai la suprafață. Osteoclastele excavează o geodă care este ulterior umplută de os nou de către osteoblaste (figura 39). Deși ciclurile de remodelare ale osului cortical și trabecular sunt comparabile, datorită suprafeței mai mari de resorbție comparativ cu volumul total, osul trabecular este remodelat mai rapid decât osul cortical (26% vs 3% pe an) și este, în consecință, supus unui mai mare risc de osteoporoză. Masa osoasă crește progresiv, accelerat în decursul pubertății, până atinge un maxim între 20 și 30 de ani. După vârsta de 30 de ani, masa osoasă începe să scadă lent.

Osteoporoză

Osteoporoză, cea mai frecventă afecțiune metabolică osoasă, însoțită de morbiditate și mortalitate impresionantă, reprezintă o scădere a masei osoase însoțită de o creștere a fragilității osului și a riscului de fractură.

Tabelul 12. *Markeri biochimici de remodelare osoasă*

Formare osoasă	Resorbție osoasă	
	Ser	Urină
Osteocalcină (gla proteină)	Fosfatază acidă tartrat rezistentă (TRAP)	Calciu, hidroxiprolină
Fosfatază alcalină osoasă	Piridinoline și deoxi-piridinoline	Piridinoline și deoxi-piridinoline
Propeptide colagenice de tip I amino- și carboxiterminale (PICP, PINP)	Telopeptid tip I Sialoproteină osoasă (BSA)	Telopeptid tip I Galactozilhidroxilizină

Epidemiologie

Incidența anuală a fracturilor pe fond de osteoporoză în Statele Unite este de peste un milion, necesitând costuri sociale de 20 de miliarde de dolari pe an. Fracturile osteoporotice clasice sunt fracturile de corpi vertebrali, fracturile de încheietură a mâinii (de cap radial sau Pouteau-Colles) și fracturile de șold (situate cel mai des la nivelul colului femural). Riscul de fractură depinde de sex, rasă și vârstă. Incidența fracturilor în funcție de sex și vârstă la rasa caucaziană este reprezentată în figura 42. Incidența fracturilor este mai mică la rasa neagră. Astfel, riscul de fractură de șold în decursul vieții este de 17%, respectiv 6% la femeile caucaziene față de femeile de rasă neagră, și de 6%, respectiv 3% la bărbații caucazieni față de bărbații de rasă neagră. Incidența și localizarea fracturilor variază în funcție de vârstă. Incidența fracturilor vertebrale și de articulație a pumnului este maximă la femeile între 50 și 70 de ani, în timp ce incidența fracturilor de șold crește exponențial la bărbații și femeile de peste 75 de ani, ajungând să fie pe locul întâi ca incidență la această grupă de vârstă.

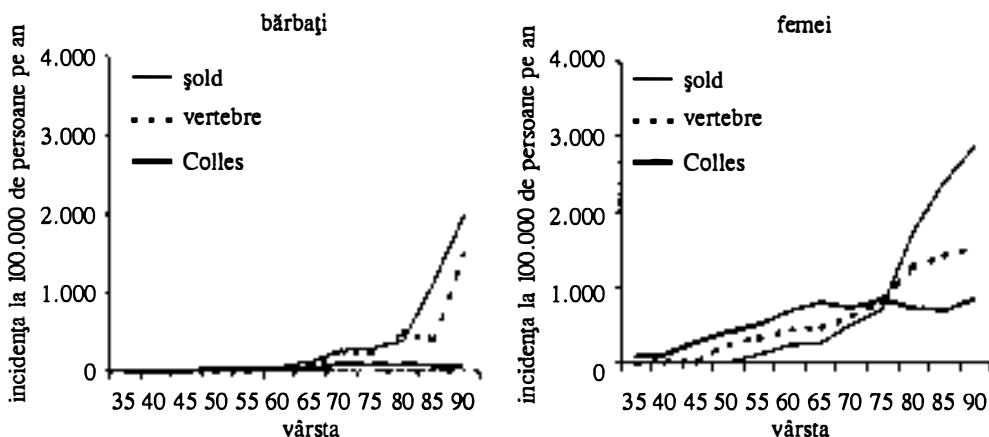


Figura 42. Incidența fracturilor la rasa caucaziană

Etiologie, patogeneză

Osteoporoza este consecința comună a unor cauze multiple. Osteoporoza poate fi **primară** și **secundară** unor afecțiuni hormonale sau metabolice cu impact negativ asupra metabolismului osos (tabelul 13).

Cele mai frecvente cauze de osteoporoză primară sunt *osteoporoza postmenopauzală* (de tip 1) și *osteoporoza senilă* (de tip 2).

Următorii factori sunt implicați în etiologia osteoporozei primare.

Înaintarea în vârstă

Masa osoasă evoluează în trei faze: atingerea masei osoase maxime până la vârsta de 20-30 de ani, pierderea încetă, dependentă de vârstă, a masei osoase după vârsta de 30-40 de ani și pierderea accelerată de masă osoasă la vârste înaintate. Masa osoasă maximă sau vârful de masă osoasă depinde de sex, rasă, ereditate, nutriție și activitate fizică. Bărbații au masă osoasă mai mare, în parte deoarece au o greutate corporală mai mare. Rasa neagră are o masă osoasă mai mare decât rasa albă (caucaziană), care are o masă osoasă mai mare decât rasa galbenă (asiatică). Aportul de calciu în perioada atingerii masei osoase maxime are un rol important.

La persoanele de vârstă a treia apar factori de risc suplimentari pentru instalarea osteoporozei, indiferent de sex. Persoanele în vârstă sunt supuse riscului de hipovitaminoză D. Aportul alimentar și absorbția intestinală a vitaminei D, precum și, mai ales la persoanele instituționalizate, expunerea la soare sunt scăzute. Datele cu privire la scăderea odată cu vârsta a capacității renale de a activa vitamina D prin 1α hidroxilare sunt controversate. Hipovitaminoza D și scăderea numărului de receptori pentru vitamina D la nivel intestinal la vârstnici, determinând scăderea absorbției active de calciu la nivelul intestinului subțire, laolaltă cu micșorarea aportului alimentar de calciu și a capacității de absorbție a mucoasei intestinale prin atrofia acesteia mai ales la femei, din cauza depleției estrogenice, produc o ușoară hipocalcemie. Reducerea principalilor factori inhibitori ai secreției de PTH [calciu și $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], împreună cu reducerea odată cu vârsta a sensibilității celulelor

paratiroidiene la efectele inhibitoare ale calciului seric, induc creșterea nivelului de PTH la un procentaj important din persoanele de vârstă a treia, conducând la un status de hiperparatiroidism secundar, cu *turnover* osos crescut și pierdere de masă osoasă.

Tabelul 13. *Forme de osteoporoză*

Osteoporoză primară	Postmenopauzală (tip 1)	
	De vârstă a III-a (senilă, de involuție) (tip 2)	
	Juvenilă (copilărie) sau idiopatică (adult tânăr) – rar	
Osteoporoză secundară	Afecțiuni ale țesutului conjunctiv	<i>Osteogenesis imperfecta</i>
		Homocistinurie
		Sindromul Ehlers-Danlos
		Sindromul Marfan
		Sindromul Menkes
	Indusă medicamentos	Corticosteroizi
		Alcool
		Hormoni tiroidieni
		Heparină
	Imobilizare	
	Endocrină	Hipogonadism
		Hpercorticism
		Hipertiroidie
		Hiperparatiroidism
		Diabet zaharat
	Afecțiuni gastrointestinale	Gastrectomie subtotală
		Sindroame de malabsorbție
		Icter obstructiv
		Ciroză biliară
	Afecțiuni renale	Osteodistrofie renală
		Osteoporoză posttransplant

Deși prezentă la ambele sexe, pierderea de masă osoasă la vârstă a treia rămâne mai severă la femei, pe de o parte, din cauza capitalului osos inițial mai redus și, pe de altă parte, din cauza coexistenței depleției estrogenice. Deficitul de calciu și vitamină D, precum și hiperparatiroidismul secundar sunt în mod cert implicate în etiologia osteoporozei senile, însă slaba corelație a acestor parametri cu severitatea osteoporozei senile sugerează prezența unor mecanisme suplimentare de apariție a pierderii de masă osoasă la această categorie de vârstă.

Deficitul hormonilor sexoizi

Deficitul estrogenic postmenopauzal reprezintă una dintre cauzele cele mai frecvente de osteoporoză. În condiții de deficit estrogenic se produce la nivel osteoblastic și al monocitelor circulante o creștere a sintezei citokinelor cu acțiune resorbtivă osoasă (IL-1 și IL-6) care stimulează activitatea osteoclastică. Un alt factor citokinic implicat în maturarea osteoclastică, ce crește în condiții de depleție estrogenică și determină sporirea numărului

de osteoclaste active, este M-CSF (*monocyte colony stimulating factor*). Depleția estrogenică declanșează, în concluzie, o creștere a *turnover*-ului osos, cu amplificarea resorbției osoase, determinând o întindere a suprafețelor de resorbție asociată unei creșteri a excreției urinare de calciu și metaboliți colagenici osoși (piridinoline și telopeptid N, vezi tabelul 13). Formarea osoasă este și ea crescută, chiar dacă nu poate suplini pierderea de masă osoasă cauzată de activitatea osteoclastică. Prin urmare, va apărea o creștere a parametrilor de osteoformare, reflectând o activitate osteoblastică intensă (fosfatază alcalină osoasă și osteocalcină, tabelul 13). Femeile sunt supuse unei pierderi rapide de masă osoasă în perioada postmenopauzală, din cauza depleției estrogenice. Depleția estrogenică (diverse cauze de hipogonadism, ca, de exemplu, amenoreea atletelor, hiperprolactinemia, hipogonadismele primare sau secundare, ooforectomia nesubstituită, blocarea terapeutică hipofizară cu LH-RH sau progesteron) determină pierdere de masă osoasă cu *turnover* osos crescut, indiferent de vârsta la care se instalează.

Femeile au un risc mai mare de osteoporoză decât bărbații, deoarece masa osoasă maximă atinsă de ele este mai mică, iar depleția postmenopauzală de hormoni sexoizi determină o pierdere accelerată de masă osoasă inițiată la o vârstă mai mică și durând, implicit, mai mult timp. Cu cât menopauza este mai precoce, cu atât riscul de osteoporoză e mai mare. Pierderea de masă osoasă postmenopauzală are loc mai ales în compartimentul trabecular, fapt ce explică incidența mare a fracturilor vertebrale (oase cu structură predominant trabeculară) în perioada imediat postmenopauzală.

Depleția androgenică (din hipogonadismele masculine) determină modificări osoase comparabile celor apărute în perioada postmenopauzală la femeie. Deși o parte din efectele androgenilor sunt mediate tot de estrogenii proveniți din aromatizarea androgenilor la nivel osos (cazurile rare de bărbați cu deficit de aromatază având BMD scăzută), androgenii par să aibă și un important efect direct asupra osului. În favoarea efectelor directe ale androgenilor pledează prezența unui număr mare de receptori androgenici la nivel osteoblastic, precum și BMD scăzută a persoanelor cu mutații inactivatoare la nivelul receptorului androgenic. Androgenii par nu numai să scadă procesul osteolitic, precum estrogenii, dar au o și o acțiune suplimentară de activare osteoblastică, iar prin aceasta stimulează formarea de os nou. Bărbații hipogonadici sunt, prin urmare, și ei supuși pierderii de masă osoasă, care poate fi oprită prin terapie de substituție cu testosteron.

Ereditatea

Este cunoscut faptul că riscul de fractură de șold este dublat de istoricul de fractură de șold la rude de gradul I. Polimorfismul anumitor gene, cum ar fi gena ce codifică receptorul pentru vitamina D, pare a avea un caracter predictiv asupra vârfului de masă osoasă și riscului de fractură. La unele persoane predispuse genetic, osteoporoza se poate instala la vârste tinere (osteoporoza idiopatică) sau chiar în copilărie (osteoporoza juvenilă).

Factori constituționali

Masa osoasă este dependentă de greutatea corporală mai mult decât de talie. Riscul de fractură de șold la femeile cu greutate corporală mare e mai mic, probabil din cauza masei osoase mai mari, dar și efectului protectiv al estrogenilor proveniți din aromatizarea androgenilor suprarenalieni în țesutul adipos.

Stilul de viață

Exercițiul fizic este benefic pentru schelet, nu numai prin faptul că favorizează atingerea unei mase osoase mai mari, ci și prin faptul că sunt crescute calitatea osului, rezistența și elasticitatea sa. Totodată, o masă musculară adecvată ajută la menținerea echilibrului și evitarea căderilor.

Alcoolul, tutunul și cafeaua par a avea un efect negativ asupra masei osoase. Abuzul de alcool determină scăderea *turnover*-ului osos, cu reducerea volumului trabecular, și crește riscul de cădere. Tutunul determină accelerarea metabolizării estrogenilor exogeni, în timp ce excesul de cofeină favorizează pierderea de masă osoasă, crescând riscul de fractură de șold independent de densitatea minerală osoasă, prin scăderea calității osului.

Nutriția

Aportul de calciu la adolescenți și adulți tineri crește formarea de țesut mineral osos, ajutând la atingerea unui maxim de masă osoasă determinat genetic. Un aport crescut de calciu este de asemenea important la persoanele în vârstă și femeile postmenopauzale. Aportul optim de calciu la copii este de 1.000 mg/zi, iar la adolescenți, femeile postmenopauzale nesubstituite hormonal și persoane de vârstă a treia aportul optim de calciu este de 1.500 mg/zi, la care trebuie adăugată terapia cu vitamină D, pentru a preîntâmpina hiperparatiroidismul secundar și a favoriza absorbția intestinală de calciu (vezi osteoporoza senilă).

Unele cauze de osteoporoză secundară

a) *Osteoporoza indusă de terapia cu glucocorticoizi.* Excesul cronic de glucocorticoizi determină, indiferent de etiologie, osteoporoza, interesând cu predilecție osul trabecular al scheletului axial și însoțită de un risc crescut de fracturi vertebrale. Excesul de glucocorticoizi determină decuplarea osteoblast-osteoclast, inducând scăderea ratei de formare osoasă și creșterea resorbției osoase. Deși în condiții fiziologice glucocorticoizii stimulează osteoblastele, dozele farmacologice inhibă sinteza osteoblastică de IGF-1. Nivelul local scăzut de IGF-1 va scădea capacitatea de diferențiere osteoblastică, numărul osteoblastelor scăzând, iar activitatea lor de formare osoasă fiind diminuată. Excesul corticoid are un efect catabolic direct asupra matricii proteice a osului, generând o scădere a masei colagenice. Totodată, excesul glucocorticoid inhibă absorbția intestinală de calciu și crește eliminarea sa urinară. Ușoara hipocalcemie consecutivă generează uneori hiperparatiroidism secundar, ce stimulează predominant activitatea osteoclastică. În același timp, glucocorticoizii în doze mari inhibă funcția gonadică, producând oligomenoree la femei și scăderea testosteronului la bărbați. În consecință, tratamentul cu calciu și vitamina D, precum și substituția hormonală sunt importante în prevenția osteoporozei corticoid induse. De asemenea, medicația inhibitorie a osteoclastelor (bisfosfonații) opresc pierderea de masă osoasă în osteoporoza glucocorticoid indusă.

b) *Hipertiroidia.* Atât osteoblastele, cât și osteoclastele posedă receptori pentru hormoni tiroidieni, dar numai osteoblastele răspund la acțiunea lor. Excesul de hormoni tiroidieni stimulează resorbția osoasă prin creșterea *turnover*-ului osos până la un nivel la care activitatea osteoclastică depășește activitatea osteoblastică. Hipertiroidia de lungă durată reprezintă un factor de risc important pentru fractura de șold la femeile postmenopauzale. Terapia de supresie a TSH cu doze suprafiziologice de hormoni tiroidieni în urma ablației unui cancer tiroidian crește moderat riscul de fractură.

c) *Hormonul de creștere*. Adulții cu deficit de GH au tendința de a avea o densitate minerală osoasă mai scăzută. Scăderea densității minerale osoase în deficitul izolat de GH poate fi prevenită prin terapie substitutivă. Osteoporoza acromegalilor este datorată mai ales sedentarismului consecutiv complicațiilor cardiovasculare și osteoarticulare, precum și hipogonadismului asociat distrucției hipofizare de către tumori de dimensiuni mari, sau co-secreției de prolactină cu efect inhibitor asupra gonadotropilor.

d) *Imobilizarea. Imponderabilitatea*. Repausul la pat prelungit sau starea de imponderabilitate prelungită duc la pierdere rapidă de masă osoasă, cu hipercalcemie și uneori hipercalcemie. În aceste condiții, activitatea osteoblastică, precum și cea osteoclastică sunt crescute, dar osteoclastele sunt disproporționat mai active, ducând la pierdere de masă osoasă (proces cunoscut sub numele de „lazy bones”, adică „oase leneșe”). La acest fenomen, insuficient explicat, contribuie reducerea stresului mecanic datorat pârgărilor musculare și/sau forței gravitaționale.

e) *Afectarea țesutului conjunctiv*. O pleiadă de afecțiuni genetice care afectează formarea matricii osoase sunt asociate cu osteoporoza. Între acestea menționăm *osteogenesis imperfecta* sau boala sclerelor albastre (diverse mutații la nivelul genei care codifică colagenul de tip I), sindromul Ehlers-Danlos, homocistinuria, sindromul Menkes, sindromul Marfan.

Diagnostic

Un algoritm de diagnostic și tratament al osteoporozei este reprezentat în figura 43.

Semne și simptome

Osteoporoza este o afecțiune cronică, ce debutează insidios după o lungă perioadă asimptomatică. O fractură inițială, în condiții de traumatism moderat, minim sau spontană, ridică suspiciunea prezenței de osteoporoză.

Fracturile vertebrale de tasare sunt cel mai frecvent întâlnite. Ele sunt însoțite de durere vertebrală cu iradiere inferioară prin compresia nervilor spinali. Durerea e acută, durează frecvent câteva luni, este exacerbată prin ridicare de greutate și calmată prin repaus la pat. Chiar dacă fractura se vindecă, durerea poate persista mai mult timp din cauza contracturii spastice a mușchilor paraspinali. Alteori, fracturile vertebrale pot fi asimptomatice, dar acumularea lor în timp duce la scăderea în înălțime și la deformări cifotice dorsale.

Alte localizări clasice ale fracturilor de osteoporoză sunt reprezentate de colul femural și radiusul distal. Incidența fracturilor de col femural este redusă până la vârsta a treia, crescând exponențial după vârsta de 75 ani atât la femei, cât și la bărbați. Fractura de col femural este cea mai de temut, rezultând în imobilizare prelungită asociată agravării osteoporozei, precum și complicațiilor infecțioase, cu precădere pneumonii, și escarelor de imobilizare. Mortalitatea cauzată de fracturi de col femural este ridicată, mai mare la bărbați decât la femei. Fractura de radius (fractura Pouteau-Colles) se întâlnește mai frecvent la femei perimenopauzale și apar, în condiții de osteoporoză, la traumatisme mici, în urma alunecării și căderii în mână. Osteoporoza nu produce deformări ale extremităților, putând astfel fi diferențiată de durerile osoase reumatismale.

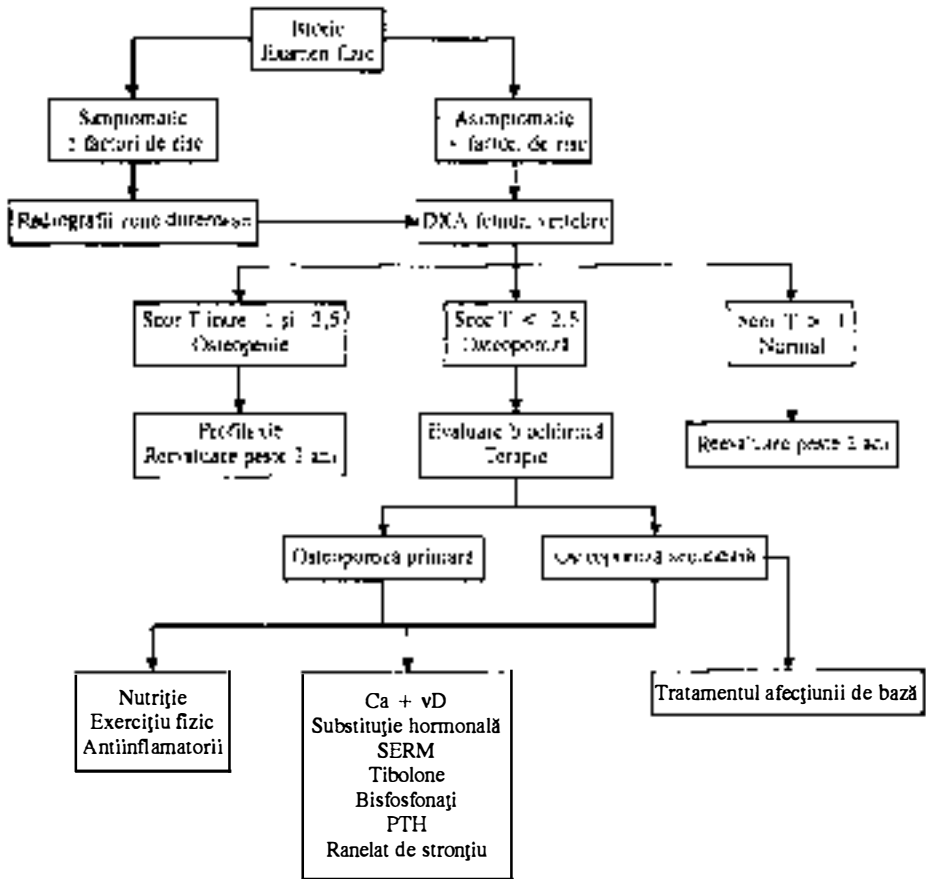


Figura 43. Algoritm de explorare a osteoporozei

Modificări de laborator

Parametrii de *turnover* osos (tabelul 13) sunt rar modificați semnificativ în osteoporoză și, ca urmare, sunt puțin informativi. În cazul osteoporozelor cu *turnover* osos crescut (osteoporoza postmenopauzală, senilă, din hipertiroidii etc.), markerii de activitate osteoblastică (fosfataza alcalină osoasă, osteocalcina, osteopontina) și osteoclastică (produși de degradare ai collagenului osos – hidroxiprolina, piridinolina și deoxipiridinolina, telopeptidul N-terminal) pot fi ușor crescuți. Aceștia pot reprezenta markeri de urmărire rapidă a eficacității terapiilor antiresorbtive care scad *turnover*-ul osos (de exemplu, bisfosonații) și, implicit, nivelul acestor parametri.

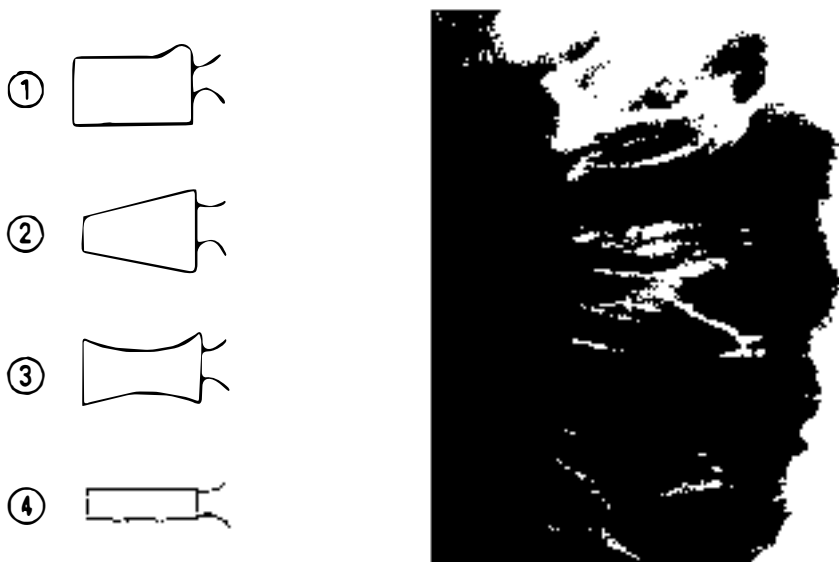


Figura 44. Aspectul modificărilor vertebrale în osteoporoză (stânga) : 1 – vertebră normală, 2 – vertebră cuneiformă, 3 – vertebră „cod-fish”, 4 – fractură prin compresiune-tasare.

Modificări radiologice de osteoporoză severă (dreapta)

Parathormonul seric este semnificativ mai mare la mulți dintre pacienții de vârstă a treia, sugerând implicarea hiperparatiroidismului secundar în etiologia osteoporozei senile. Tot la acești pacienți, nivelele 25OH-D_3 , dar și ale $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pot fi moderat scăzute din cauza scăderii expunerii la soare, a aportului alimentar, a absorbției și activării renale odată cu vârsta.

Modificări imagistice

Modificările radiologice caracteristice osteoporozei apar doar atunci când este pierdută peste o treime din masa osoasă inițială. La nivel vertebral (figura 44) dispar cu precădere trabeculele orizontale, în timp ce osul cortical suferă mai puțin. Imaginea frecvent întâlnită este de aceea una de „vertebră în chenar”, cu creșterea transparenței centrului vertebral și vizualizarea predominantă a trabeculelor verticale. Scăderea rezistenței corpurilor vertebrale duce la diminuarea înălțimii acestora prin microfracturi și tasare. Tasarea vertebrală are loc mai intens anterior, determinând o angulație a corpului vertebral care dă aspectul cuneiform sau de pană de lemn. Geodizarea suprafețelor vertebrale dă aspectul de lentilă biconcavă, iar atunci când e supraadăugată tasării anterioare, apare imaginea de „vertebră de pește”. Alături se vizualizează hernieri ale nucleului discului intervertebral (noduli Schmorl). Diagnosticul radiologic de osteoporoză localizată la nivelul colului femural sau la nivelul distal al antebrațului este dificil și imprecis.

Densitometria osoasă

Densitatea minerală osoasă reprezintă un parametru predictiv important al instalării osteoporozei și al riscului de fractură. Densitatea minerală osoasă (*bone mineral density*,

BMD) poate fi evaluată direct prin diverse tehnici. Standardul de aur utilizat actualmente în practica clinică este reprezentat de absorbtimetria cu raze X de energie duală (*dual-energy X-ray absorptiometry* sau DXA) (figura 45). Principiul tehnicii constă în absorbția de către țesuturi a unor fascicule fotonice generate de o sursă de raze X emițând două lungimi de undă diferite. Diferența de absorbție dintre cele două fascicule aproximează densitatea minerală osoasă pe unitatea de suprafață (g/cm^2). Tehnica DXA poate măsura cantitatea totală de calciu din organism, precum și densitatea minerală osoasă în diverse localizări : coloană vertebrală, șold, pumn. Tehnica DXA poate fi utilizată și în evaluarea compoziției corporale, prin calcularea masei slabe și a masei de țesut adipos. Această metodă este rapidă și precisă (eroare între 1 și 3 %), iar iradierea la care e supus pacientul este minimă, de câteva zeci de ori mai mică decât cea generată în timpul unei radiografii toracice. Alte tehnici de evaluare a BMD sunt : computer tomografia cantitativă (*quantitative computer tomography*, QCT), care evaluează densitatea osoasă trabeculară vertebrală, și osteodensitometria ultrasonografică cantitativă (*quantitative ultrasonography*, QUS), care aproximează BMD în diverse localizări (calcaneu, extremitate distală radială) prin evaluarea diferenței de atenuare la trecerea prin os a intensității dintre două fascicule de ultrasunete de lungimi de undă diferite. QCT este o tehnică laborioasă, cu iradiere mai mare și fiabilitate mai mică decât DXA, în timp ce QUS este o tehnică ce nu implică iradiere, se efectuează rapid, cu un cost mai redus, putând fi folosită ca *screening* diagnostic al persoanelor cu osteoporoză, dar care nu permite urmărirea în dinamică a evoluției BMD, respectiv a osteoporozei, așa cum permite tehnica DXA.



Figura 45. Instrumentar DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) pentru evaluarea densităților tisulare

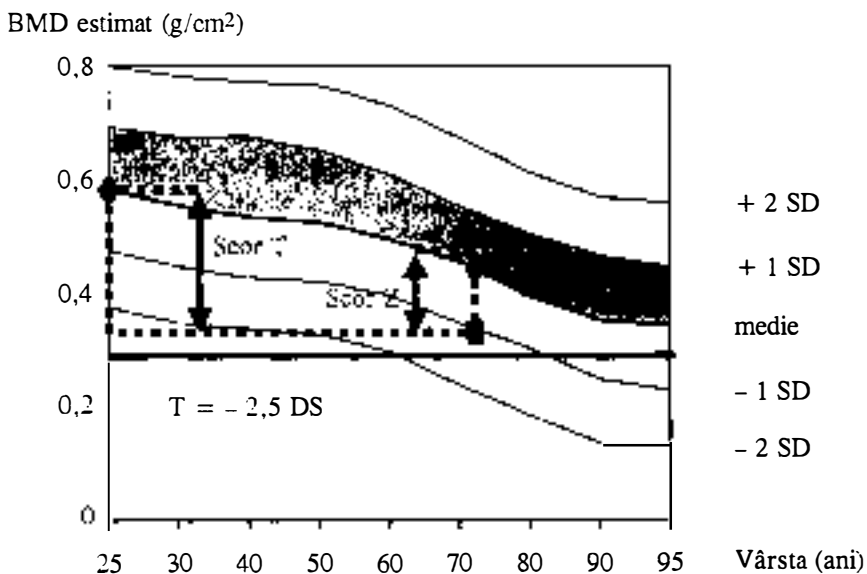


Figura 46. Reprezentarea grafică a scorului T și a scorului Z. Pătratul negru – BMD a pacientului, SD – deviație standard, linia continuă orizontală – limita de definire a osteoporozei

Tehnicile de evaluare a BMD permit compararea BMD a unui individ cu BMD medie pentru rasă și sex, atinsă la vârsta de 25 ani (atunci când BMD atinge cel mai înalt nivel) și evaluată în studii populaționale cu aceeași tehnică. În urma acestei comparații se obține scorul T (deviația standard de la media BMD maximă pentru rasă și sex). Totodată, BMD a unui individ poate fi comparată cu BMD medie pentru aceeași vârstă, rasă și sex, obținându-se scorul Z (deviația standard de la media BMD a persoanelor de aceeași vârstă, rasă și sex) (figura 46).

Scorul T este în prezent utilizat de World Health Organization (WHO) pentru definirea osteoporozei. Este considerată a fi osteoporotică o persoană cu BMD mai scăzută cu peste 2,5 deviații standard față de media BMD evaluată DXA pentru o vârstă tânără (adică un scor T inferior - 2,5). Dacă acea persoană prezintă antecedente de fracturi patologice, este considerată a avea osteoporoză severă. Persoanele având un scor T cuprins între - 1 și - 2,5 sunt considerate osteopenice, iar persoanele cu un scor T între - 1 și 1 sunt considerate a nu avea risc de osteoporoză (vezi figura 43).

Scorul Z poate fi utilizat pentru aproximarea riscului de fractură după formula :

$$\text{riscul de fractură} = 2^{(-\text{scor } Z)}$$

De exemplu, o persoană cu un scor Z de - 2 va avea un risc de fractură de $2^2 = 4$, adică va avea un risc de fractură de 4 ori mai mare decât media persoanelor de aceeași vârstă, rasă și sex.

Deși un parametru predictiv foarte bun, BMD nu poate reflecta singură statusul osos. Calitatea osului depinde de structura și elasticitatea matricii colagenice, moștenită genetic și care nu e întotdeauna reflectată corect de BMD. În plus, pot exista medicații care cresc

semnificativ BMD, dar calitatea osului nou format de acestea să lase de dorit (de exemplu, terapia cu fosfați). De aceea, o evaluare mai corectă a calității osoase poate fi realizată prin studierea biopsiei osoase – tehnică laborioasă, care implică specializarea anatomo-patologului și acceptul pacientului de a se supune unei biopsii osoase. Recent, noi tehnici non-invasive au dat o nouă dimensiune evaluării calității osoase, concomitent cu evaluarea conținutului mineral osos. Astfel, tomografia microcomputerizată (*microcomputed tomography*) permite vizualizarea tridimensională a regiunilor osoase investigate și diferențierea osului cortical de cel trabecular. Calitatea osului trabecular și orientarea traveelor de mineralizare pot fi urmărite prin tehnici de rezonanță magnetică nucleară, cu precădere la nivel vertebral și calcanean.

Elemente de suspiciune clinică, screening diagnostic la categorii de risc

În mod arbitrar, limita scorului T sub care se consideră că pacientul are osteoporoză este – 2,5. Găsirea unei BMD scăzute la o evaluare densitometrică, indiferent de localizarea osoasă, pune cu o probabilitate înaltă diagnosticul de osteoporoză, chiar dacă aceasta este asimptomatică în momentul diagnosticului. Din acest motiv, în vederea instituirii precoce a profilaxiei osteoporozei, devine necesar *screening*-ul BMD la categorii populaționale cu risc înalt de osteoporoză: femei în perioadă postmenopauzală, persoane de vârstă a treia, persoane cu antecedente de fracturare, cu precădere dacă acestea au avut loc la traumatisme minime, persoane cu antecedente heredocolaterale de osteoporoză severă, persoane supuse riscului de osteoporoză secundară (terapie cortizonică, hipertiroidie, hiperparatiroidism, hipogonadism etc.). O BMD scăzută poate fi întâlnită și în alte afecțiuni: osteomalacie, acidoză tubulară renală, mielom multiplu.

Istoricul și examenul fizic sunt importante în punerea diagnosticului de osteoporoză. Antecedentele personale de afecțiuni cu tropism osos (hipertiroidie, hiperparatiroidism, hipercorticism, *osteogenesis imperfecta*) și de fracturi patologice sau antecedentele heredocolaterale de osteoporoză severă întăresc suspiciunea de osteoporoză. Durerile și deformările vertebrale, însoțite de scăderea în înălțime, sunt de asemenea elemente de suspiciune clinică, cu precădere la persoanele considerate a avea un risc înalt de osteoporoză.

Bilanțul metabolic ar trebui să includă dozarea calciului, a fosforului, fosfatazei alcaline și creatininei (pentru a exclude hipoparatiroidismul primar sau secundar și osteomalacia), TSH (pentru a exclude hipertiroidia), formula leucocitară, electroforeza serică și examenul urinar (pentru a exclude mielomul), pH-ul urinar (pentru a exclude acidoza tubulară renală). În paralel se pot efectua radiografiile vertebrale toracale și lombare. Osteodensitometria e cu atât mai informativă cu cât este realizată prin metoda DXA și efectuată în mai multe regiuni anatomice.

Tratament

Profilaxie

Persoanele cu risc de osteoporoză sau cu osteoporoză deja instalată trebuie să respecte anumite norme igienodietetice. Dieta lor trebuie să fie suplimentată cu produse alimentare având conținut calcic bogat (produse lactate), precum și cu preparate conținătoare de calciu până la 1.500 mg/zi.

Osteoporoticii trebuie informați cu privire la importanța adaptării posturale la fragilitatea osoasă, cu precădere vertebrală. Astfel, trebuie realizată adaptarea suprafeței de lucru în picioare la înălțimea persoanei cu risc de osteoporoză, în acest mod prevenindu-se supra-solicitarea inutilă a coloanei prin aplecare. Pentru cei ce sunt supuși unor activități în poziția șezând, trebuie asigurat un suport (spătar), în vederea prevenirii încurbării coloanei vertebrale. Se recomandă, de asemenea, a nu se sta timp îndelungat în poziția șezând, alternându-se activitatea sedentară cu perioadele de locomotie. Ridicarea și coborârea obiectelor grele trebuie în general evitată, iar atunci când are loc, trebuie realizată fără îndoirea coloanei vertebrale, mișcare ce crește riscul tasărilor vertebrale, preferându-se îndoirea genunchilor și șezutul pe vine (genuflexiuni). Pentru culcare : se preferă o saltea fermă, dar flexibilă cu suport uniform pentru întregul corp.

Persoanele de vârstă a treia au un risc sporit de cădere, mai ales din cauza slăbiciunii musculare, scăderii acuității vizuale și auditive, tulburărilor de echilibru, utilizării sedativelor. Măsurile de prevenire a căderilor includ creșterea tonusului muscular prin exerciții fizice, înlăturarea factorilor de risc (covoare îndoite, dușumea lunecoasă, scări nesigure, ieșirea pe gheață etc.), utilizarea de pantofi aderenți etc. S-a observat, totodată, o scădere a ratei căderilor la persoanele de vârstă a treia supuse unei suplimentări cu vitamina D, posibil datorate unor efecte neuromusculare directe ale vitaminei, insuficient elucidate, cu creșterea tonusului muscular.

Măsuri generale

Durerea acută lombară asociată osteoporozei răspunde la analgezice, căldură și masaj. Repausul la pat este uneori necesar pentru o perioadă, dar mobilizarea pasivă sau activă este indicată în vederea creșterii tonusului muscular paraspinos și abdominal, care va avea drept efect antalgizarea durerilor vertebrale.

Terapia medicamentoasă

Diversele modalități terapeutice ale osteoporozei sunt enumerate în tabelul 14.

Tabelul 14. *Medicații utilizate în terapia osteoporozei*

Substanța	Stimularea formării osoase	Inhibiția lizei osoase
Calciu cu vitamina D	+	=
Estrogeni	=	++
Androgeni	+	++
SERM	=	++
Tibolone	+	+
Fosfați *	=	+++
Calcitonină	=	++
Bisfosfonați	=	+++
PTH, fragmente	+++	=
Ranelat de stronțiu	++	++

* Administrați în monoterapie, scad calitatea osului, în pofida creșterii densității minerale osoase.

Profilaxia și tratamentul cu calciu și metaboliți ai vitaminei D

La persoanele de vârstă a treia, având frecvent aclorhidrie, se recomandă administrarea preparatelor orale de calciu (calciu carbonat sau calciu citrat) în timpul meselor. La surplusul de calciu este bine a se adăuga un supliment de vitamină D [500-1.000 UI 25 OH-D₃ sau 0,25 - 0,5 mg 1α OH-D₃ sau 1α,25(OH)₂D₃ pe zi]. Această suplimentare nu este însoțită de hipercalemie, deoarece surplusul de calciu absorbit este utilizat în procesul de formare osoasă sau excretat urinar fără a se ajunge la hipercalemiurie în condiții de ingestie hidrică normală. Suplimentarea cu calciu și vitamina D trebuie totuși efectuată cu precauție sau evitată la pacienții cu istoric de urolitiază calcică sau cu insuficiență renală cronică. Forma 1 alfa hidroxilată (activă) a vitaminei D e preferabil a fi utilizată la persoanele de vârstă a treia, din cauza unei scăderi odată cu vârsta a capacității renale de hidroxilare. Administrarea formei active de vitamină D are de asemenea avantajul de a nu fi însoțită de riscul intoxicației cu vitamină D prin acumulare excesivă. Acest mod de profilaxie cu preparate de calciu și vitamina D poate fi folosit în toate formele de osteoporoză și poate, fiind folosit fără alte asocieri, să scadă rata pierderii de masă osoasă la jumătate. Este de asemenea dovedită scăderea incidenței fracturilor non-vertebrale și a fracturilor de col femural la persoanele de vârstă a treia instituționalizate în urma repleției cu calciu și vitamina D. Scăderea incidenței fracturilor de col femural e însoțită de o scădere a mortalității, respectiv de o prelungire a speranței de viață și o creștere a calității vieții. Terapia cu calciu și vitamina D este indicată de elecție și în anumite forme de osteoporoză secundară precum osteoporoză cortizonică, osteodistrofia renală și osteoporoză posttransplant.

Terapia de substituție hormonală

Deficitul sexoid afectează semnificativ masa osoasă. Acesta apare cu precădere la sexul feminin în perioadă perimenopauzală, atunci când nivelul circulant de estrogeni scade brutal. La femeile postmenopauzale, terapia de substituție estrogenică scade incidența fracturilor vertebrale și radiale, precum și a fracturilor de șold până la 50%. În plus față de efectul protectiv asupra masei osoase, terapia de substituție reduce eficient simptomatologia de sevraj estrogenic (*flush*-urile, transpirațiile, bufeurile de căldură) și menține calitatea pielii și a mucoaselor, determinând astfel prelungirea perioadei de confort în viața de cuplu.

Deși incidența complicațiilor cardiovasculare crește la femeile aflate în perioada postmenopauzală, nu s-a observat un efect protectiv cardiovascular semnificativ al terapiei de substituție estrogenică. Mai mult, administrarea estrogenilor e însoțită de risc tromboflebitic și emboligen, printr-o creștere a coagulabilității sanguine.

Riscul de cancer endometrial este crescut semnificativ de terapia de substituție estrogenică. Acest risc rămâne totuși redus, mai ales dacă se asociază un progestativ, prin urmare este un risc asumat de pacienta aflată în cunoștință de cauză. Terapia de substituție estrogenică provoacă hiperplazia glandei mamare, determinând turgescența sânilor, care pot deveni uneori dureroși. Efectele substituției estrogenice asupra riscului de cancer de sân sunt controversate. Cu siguranță însă, terapia de substituție estrogenică va stimula proliferarea cancerelor mamare diferențiate, care posedă receptori estrogenici, prin urmare diagnosticarea neoplaziei mamare la o pacientă aflată sub terapie de substituție estrogenică implică oprirea imediată a terapiei estrogenice. Asocierea terapiei progestative diminuează hiperplazia algică mamară cauzată de estrogeni. Ultimele studii infirmă un eventual efect protectiv antineoplazic asupra sânelor al asocierii progestativelor la estrogeni.

Observăm, în concluzie, că terapia de substituție estrogenică la femei postmenopauzale este însoțită de beneficii (prevenția osteoporozei, diminuarea simptomatologiei perimenopauzale, păstrarea calității pielii și mucoaselor), dar și de riscuri (hipercoagulabilitate, cancer uterin, cancer de sân). Alegerea unei astfel de terapii, precum și asocierea progestativelor trebuie prin urmare individualizată de la caz la caz. Pacienta trebuie corect și amănunțit informată asupra beneficiilor și riscurilor terapiei. Inițierea terapiei de substituție estrogenică trebuie precedată de un consult ginecologic, ecografie genitală și mamară, precum și de teste de coagulare. Examenul ginecologic trebuie repetat cel puțin anual, fiind însoțit de un frotiu Papanicolau. Paciente aflate sub terapie de substituție estrogenică, fiind supuse unui control ginecologic periodic riguros, sunt în fapt protejate de malignități uterine sau mamare, întrucât acestea, dacă apar, sunt detectate într-o fază precoce, putând beneficia eficient de intervenție terapeutică. O femeie aflată la menopauză și nesubstituită are tendința de a neglija consultul ginecologic periodic, iar malignitățile apărute la această categorie de paciente sunt depistate într-o fază tardivă, în care posibilitățile curative sunt depășite.

Estrogenii conjugați (0,625 mg/zi) sunt în continuare utilizați pe scară largă ca terapie substitutivă, cu precădere în Statele Unite. Alte preparate estrogenice de substituție sunt de asemenea larg utilizate: etinil estradiol (0,02 mg/zi), estradiol micronizat (1-2 mg/zi), estradiol transdermic (*patch-uri* de 0,1 sau de 0,05 mg, o dată sau de două ori pe săptămână, sau gel cu aplicare cutanată zilnică), implanturi. Estrogenii în monoterapie sunt actualmente destinați de elecție pacientelor care au fost supuse unei histerectomii totale, mai ales pentru alte motive decât malignitatea (de exemplu, uter fibromatos), în acest mod riscul de malignitate endometrială fiind îndepărtat.

Combinația estroprogestativă este destinată mai ales pacientelor menopauzate cu organe genitale interne intacte. Oricare din preparatele estrogenice de mai sus poate fi asociat cu un progestativ oral, cu excepția implanturilor, unde se poate asocia administrarea continuă progesterică printr-un sterilet special. Administrarea continuă, zilnică, a progestativului face ca femeile cu uter prezent să devină amenoreice, prin antagonizarea continuă a acțiunii estrogenice asupra mucoasei endometriale. Administrarea progestativă ciclică (de exemplu, 1 tb de 10 mg/zi, zilele 15-25 ale ciclului) va atrage după sine modificarea endometrială ciclică și păstrarea menstruelor în perioada postmenopauzală. Ambele moduri de administrare a progestativelor scad semnificativ riscul de cancer endometrial. Menținerea ciclului menstrual este deci opțională, rămânând exclusiv o decizie a pacientei.

Terapia cu bisfosonați

Bisfosonații sunt analogi de pirofosfat în care oxigenul nucleului de pirofosfat este înlocuit cu un atom de carbon, conferind astfel stabilitate moleculei. În prezent există mai multe tipuri de bisfosonați comercializați în vederea tratării afecțiunilor osoase: alendronat, clodronat, etidronat, ibandronat, pamidronat, rizedronat, tiludronat, zoledronat. Terapia cu bisfosonați poate fi utilizată nu doar în scop curativ, ci și în scop profilactic, la persoane aflate în categorie de risc pentru apariția osteoporozei. Bisfosonații utilizați pentru profilaxia și tratarea osteoporozei sunt administrați pe cale orală, actualmente fiind preferat modul de administrare săptămânal. În mod curent sunt utilizați alendronatul și rizedronatul disodic (70 mg, respectiv 35 mg/săptămână în scop curativ sau jumătate de doză în scop preventiv).

Administrați oral (pentru profilaxia și tratamentul osteoporozei) sau intravenos (având ca indicații maladiile cu hipercalcemie severă și/sau pierdere rapidă de masă osoasă,

precum metastazele osoase, hipercalcemia asociată malignității, mielomul multiplu, maladia Paget sau hiperparatiroidismul), bisfosfonații se leagă de cristalele de hidroxiapatită din os, realizând inhibiția de lungă durată a resorbției mediate de osteoclaste. Bisfosfonații cresc densitatea minerală osoasă atât la nivel vertebral, cât și coxofemural cu 8% în trei ani de tratament și reduc semnificativ parametrii de *turnover* osos, la un interval scurt de timp de la inițierea terapiei. Datorită acestor modificări, eficacitatea terapiei cu bisfosfonați poate fi urmărită prin evaluarea parametrilor de *turnover* osos (piridinoline, telopeptid, osteocalcina, fosfataza alcalină osoasă) la trei luni și a densității minerale osoase prin tehnica DXA la 1-2 ani. Bisfosfonații, administrați în dozele terapeutice prescrise, cresc și calitatea osului. Au capacitatea nu numai de a scădea riscul de fractură vertebrală, ci și de fractură coxofemurală. Alendronatul scade riscul de fractură cu peste 50%, rizedronatul având eficiență apropiată. Principalul efect secundar al terapiei cu bisfosfonați este reprezentat de esofagită, posibil mai puțin manifestă în cazul rizedronatului. Din acest motiv, bisfosfonații administrați oral trebuie ingerați dimineața pe nemâncate, cu multă apă, pacienta urmând să stea în ortostatism sau să se plimbe minimum un sfert de oră.

Bisfosfonații cu administrare orală sunt indicați în prevenția și terapia osteoporozei atât la femei, cât și la bărbați. Ei sunt eficienți și în profilaxia și terapia unor tipuri de osteoporoză secundară (osteoporoza cortizonică, osteodistrofia renală, osteoporoza post-transplant). Administrarea pe durată prelungită (până la 7 ani și probabil mai mult) produce o creștere continuă a densității minerale osoase, iar oprirea terapiei determină o revenire lentă la *turnover*-ul osos preterapeutic, fără fenomene de *catch up loss* (acelerarea pierderii de masă osoasă), ca în cazul opririi terapiei cu parathormon 1-34, ci, dimpotrivă, cu păstrarea îndelungată a câștigului de masă osoasă obținut în decursul terapiei. Bisfosfonații pot fi asociați altor forme de terapie a osteoporozei, de exemplu, în mod curent, cu preparate de calciu și vitamina D, mai ales în cazul osteoporozei senile, cortizonice sau pierderii de masă osoasă din osteodistrofia renală. Asocierea dintre bisfosfonați și alți agenți anti-resorbțivi (estrogeni, SERM) pare a fi benefică, în timp ce asocierea cu agenți stimulatori ai formării osoase ca parathormonul e contraindicată, deoarece efectele protective ale celor două medicamente sunt diminuate atunci când acestea sunt administrate în combinație, comparativ cu monoterapia. După terminarea unei cure cu parathormon 1-34 se recomandă însă inițierea terapiei cu bisfosfonat, care anihilează pierderea de masă osoasă apărută după încetarea terapiei cu parathormon.

Terapia cu parathormon recombinant 1-34 (teriparatid)

Medicația ce scade activitatea osteoclastică are un efect protectiv mult diminuat la pacienții care au prezentat deja fracturi pe fond osteoporotic, deoarece la aceștia contează în egală măsură formarea de os nou. La acești pacienți, o medicație stimuloare a activității osteoblastice (precum analogii de PTH) s-ar dovedi mai benefică.

PTH este unul dintre stimulatorii cei mai eficienți ai formării osoase prin activare osteoblastică, atât la nivelul osului cortical, cât și trabecular. În același timp, PTH activează expresia RANK-L și inhibă expresia osteoprotegerinei (antagonist al RANK-L), acesta reprezentând unul dintre mecanismele principale prin care se realizează cuplarea osteoblast-osteoclast. În acest mod, PTH activează și osteoliza.

În funcție de nivelul PTH și de variația acestuia vor predomina efectele osteoformatoare sau osteolitice. Astfel, un nivel constant crescut de PTH va determina o cuplare continuă

osteoblast-osteoclast, cu predominanța activității osteoclastice și pierdere masivă de masă osoasă, fenomen observat, de exemplu, în hiperparatiroidism. Administrarea intermitentă a unor doze mici de PTH va favoriza diferențierea osteoblastică și va prelungi viața osteoblastelor prin inhibiția apoptozei. Totodată, activitatea osteoformatoare a osteoblastelor va fi și ea activată, PTH stimulând sinteza proteinelor matricii osoase.

În studii clinice, administrarea intermitentă de PTH sau a fragmentului activ aminoterminal 1-34 (teriparatid) – o injecție subcutanată (20-30 μ g sau 400-600 UI) pe zi – crește nu numai masa osului trabecular, dar și grosimea corticală, la orice nivel al scheletului (vertebre sau oase lungi). Tratatamentul cu PTH scade riscul de fractură vertebrală cu 65 % și cel de fracturi non-vertebrale cu 50%. Durerile vertebrale postfracturare sunt diminuate semnificativ de tratament, care previne eficient și instalarea de noi fracturi. Alte fragmente aminoterminal (PTH 1-36 și PTH 1-38) și-au dovedit de asemenea eficacitatea cel puțin comparabilă cu a teriparatidului în studii clinice.

Efectele secundare ale terapiei cu PTH/fragmente se întâlnesc rar, fiind reprezentate mai ales de înroșire la locul injecției, ușoară inapetență, grețuri, hipercalcemie tranzitorie. Se mai citează și instalarea de rezistență la tratament, prin dezvoltarea de autoanticorpi anti-PTH. Principalul dezavantaj al terapiei cu PTH față de alte tratamente ale osteoporozei îl constituie forma injectabilă de administrare.

Combinăția terapiei cu PTH cu droguri antiresorbtive nu aduce beneficii majore, iar asocierea bisfosfonați-PTH e chiar contraindicată (vezi mai sus). Combinăția PTH cu estrogeni sau SERM pare a avea un efect ușor superior asupra masei și calității osoase decât monoterapia. Oprirea terapiei cu PTH determină o pierdere parțială a masei osoase, prin *turnover* osos crescut, fenomen ce poate fi preîntâmpinat prin adăugarea terapiei cu estrogeni sau SERM odată cu scăderea dozei de PTH și instaurarea terapiei cu bisfosfonați imediat după întreruperea PTH.

Ținând cont de câștigul important de masă osoasă obținut cu PTH 1-34, acesta a fost utilizat cu succes în prevenția pierderii de masă osoasă în urma terapiei cu agonști de Gn-RH la femei cu endometrioză. Se preconizează de asemenea utilizarea produsului profilactic în perioada premenopauzală, pentru creșterea capitalului osos la instalarea menopauzei, fapt ce va permite o pierdere ulterioară de masă osoasă cu risc mai mic de a se ajunge în domeniul osteoporotic.

Terapia cu modulatori selectivi de receptori estrogenici (SERM = Selective Estrogen Receptor Modulators)

Există două izoforme majore a receptorului estrogenic (estrogen receptor, ER) – ER α și ER β . Cele două izoforme sunt distribuite respectând anumite specificități de țesut. Astfel, ER α se găsește predominant la nivel osos, în timp ce ER β mai ales la nivel mamar și endometrial.

Medicamentele din familia modulatorilor selectivi de receptori estrogenici s-au dezvoltat prin modificarea moleculei tamoxifenului (recunoscut recent ca fiind și el nu doar un inhibitor, ci un modulator de receptori estrogenici și utilizat pe scară largă în terapia tumorilor estrogen sensibile, îndeosebi mamare). În prezent se utilizează pe scară largă SERM de a doua generație (raloxifenul), noi SERM de a treia generație fiind în prezent supuși studiilor clinice de stadiul III (miprofen, lasofofen).

Principiul de acțiune al SERM este legarea de receptorii estrogenici într-un mod ce determină o conformație tridimensională diferită a acestora, împiedicând interferența ER β

cu alte proteine cu rol în transcripție. Prin urmare, efecte ca proliferarea endometrială sau a celulelor mamare vor fi blocate de SERM. În același timp, alte efecte estrogenice mediate de ER α , ca, de exemplu, inhibiția resorbției osoase, vor fi stimulate și de SERM. Prin acest mecanism dual, raloxifenul are calitatea de a preveni pierderea de masă osoasă de o manieră comparabilă cu cea a terapiei de substituție estrogenică, terapia nefiind însoțită de o creștere a riscului de cancer endometrial sau mamar, ba dimpotrivă, asociindu-se o scădere semnificativă a riscului de apariție a neoplaziilor mamare estrogen-dependente la persoanele care urmează un astfel de tratament. Asemenea estrogenilor, raloxifenul ameliorează profilul lipidic, dar este însoțit de un risc comparabil de accidente tromboembolice cu al estrogenilor. Față de estrogeni, raloxifenul nu are nici o influență asupra tulburărilor vegetative perimenopauzale.

Raloxifenul scade *turnover*-ul osos, efect de o amploare comparabilă cu cea obținută prin tratamentul estrogenic, parametrii de *turnover* osos fiind reduși la un nivel premenopauzal. Urmărirea eficacității terapiei cu raloxifen este mai dificilă decât în cazul bisfosfonaților, din moment ce medicamentul produce o creștere mai moderată și adesea mai curând o stagnare a BMD, iar parametrii de *turnover* osos nu sunt profund și rapid inhibați, ci readuși la valori premenopauzale. Trebuie luat în considerare totuși faptul că BMD este corelată cu rezistența osului, dar nu e singurul factor ce determină calitatea osoasă. Este dovedit că terapia cu SERM crește semnificativ calitatea osului. Raloxifenul prezervă cu precădere osul trabecular sau spongios, prevenind astfel scăderea densității minerale osoase și scăzând riscul de fractură la nivel vertebral. Raloxifenul scade riscul apariției unei noi fracturi vertebrale la persoanele osteoporotice care prezintă deja tasări, iar terapia ameliorează semnificativ durerea vertebrală. Raloxifenul nu are efecte semnificative asupra riscului de fractură de col femural. Riscul acestei fracturi crește exponențial însă abia la persoanele trecute de 70 de ani, fiind neglijabil la vârste mai mici. Prin urmare, la vârste mai mici de 65-70 de ani se urmărește cu precădere prevenția fracturilor de tasare vertebrală și Pouteau-Colles, fapt obținut și de terapia cu SERM.

Profilaxia sau tratamentul osteoporozei cu raloxifen (60 mg/zi) este indicată la femei postmenopauzale, fără fenomene neurovegetative semnificative, eventual cu antecedente personale sau familiale neoplazice estrogen-dependente, sau care refuză, în urma informării asupra riscurilor, terapia de substituție estrogenică. Terapia e însoțită de avantaje suplimentare (scăderea riscului neoplazic mamar, ameliorarea profilului lipidic), este ușor de urmat, fără efecte secundare în afara creșterii riscului tromboflebitic, comparabilă cu cea dată de estrogeni. Ca și bisfosfonații, SERM pot fi asociați altor terapii antiosteoporotice, de exemplu, administrării de calciu și vitamina D, sau PTH.

Terapia cu tibolone

Tibolonul este un steroid sintetic ce posedă concomitent acțiuni slabe estrogenice, androgenice și progesteronice. Aceste efecte multiple sunt datorate metabolizării tibolonului în produși cu activitate pe diverși receptori sexoizi în funcție de țesutul în care are loc metabolizarea. Administrarea de tibolone 2,5 mg/zi are un efect protectiv comparabil cu al etinil estradiolului 50 mg/zi în păstrarea densității minerale osoase, dar fără a stimula proliferarea endometrială și fără efecte mamare. Tibolonul scade de asemenea semnificativ rata de fractură vertebrală la persoanele osteoporotice. Spre deosebire de SERM, tibolonul diminuează fenomenele vegetative perimenopauzale, dar are efecte androgenice asupra profilului lipidic, crescând colesterolul total îndeosebi pe seama LDL.

Terapia cu ranelat de stronțiu

Stronțiul urmează metabolizarea osoasă a calciului, aglomerându-se în zonele de formare de os nou. Ranelatul de stronțiu realizează disocierea remodelării osoase, stimulând formarea osoasă concomitent cu inhibiția resorbției osoase. Prin aceste mecanisme, ranelatul de stronțiu întrunește într-o singură moleculă calitățile terapiei osteoformatoare cu cele ale terapiei inhibitorii ale osteolizei.

Administrat într-o doză zilnică de 2 g, ranelatul de stronțiu crește densitatea minerală osoasă într-un ritm comparabil cu cel asociat administrării de PTH, scăzând riscul de fractură vertebrală cu 50% la un an și 40% la trei ani. Terapia cu ranelat de stronțiu e în general bine suportată, complicațiile cele mai frecvente fiind legate de intoleranța digestivă (grețuri, diaree).

Terapia cu calcitonină

Calcitonina, acționând pe receptori situați pe osteoclast, inhibă direct osteoliza. Calcitonina de somon este mai eficientă decât calcitonina umană. Există două moduri de administrare a calcitoninei: subcutan (50-100 UI/zi sau la două zile) și sub formă de spray nazal (200 UI/zi). Terapia cu calcitonină crește moderat densitatea minerală osoasă și scade moderat riscul de fractură. Terapia cu calcitonină este asociată unui efect analgezic, explicat mai ales prin efecte ale hormonului exercitate la nivel cerebral. Calcitonina spray are un efect analgezic mai pronunțat. Administrarea de calcitonină poate fi asociată unor fenomene vasomotorii (*flush-uri*) și poate provoca greață în 10% dintre cazuri, determinând întreruperea terapiei.

Terapii de avangardă

a) Peptide cu acțiune asupra receptorilor pentru PTH

Recent au fost sintetizați noi analogi de PTH. Astfel, DZ PTS 893 este mai stabil chimic și este de 2-5 ori mai eficient asupra stimulării osteoblastice decât PTH. Un alt analog de PTHrP (*parathyroid hormone related protein*), RS 66271, deși are afinitate mai mică de legare la nivelul receptorului pentru PTH, este mai eficient în stimularea formării osului trabecular decât PTH.

b) Antagoniști ai receptorului de calciu

Aceste substanțe, cunoscute și sub denumirea de „calcilitice”, blochează receptorul de calciu la nivel paratiroidian, provocând creșteri tranzitorii ale secreției de PTH endogen, cu posibil rol în stimularea formării osoase. Avantajul față de terapia cu PTH exogen este administrarea orală a acestora.

c) Statine

Statinele, sau inhibitori de 3 hidroxi 3 metil glutaryl coenzimă A (HMG-CoA) reductază, au, în afara capacității de a scădea colesterolul seric, și efecte inhibitorii asupra activității osteoclastice. Totodată, statinele au efecte de stimulare a formării osoase, prin creșterea expresiei proteinei morfogenetice osoase tip 2 (*bone morphogenic protein type 2*, BMP-2) – membră a familiei BMP –, proteine care stimulează diferențierea osteoblastică.

d) *Antagoniști ai integrinei α, β_3*

Integrinele, proteine membranare cu rol de mediere a interferențelor paracrine, sunt implicate într-o suită de procese, printre care și stimularea resorbției osoase prin ancorarea osteoclastelor de suprafața de resorbție osoasă. Antagoniștii integrinei α, β_3 blochează fixarea osteoclastelor de suprafața de resorbție osoasă, scăzând osteoliza și împiedicând pierderea de masă osoasă. Diverse molecule pot juca rol de antagonist integrinic : peptide, benzodiazepine, fenilsulfonamide. Acestea au potențial de protecție antiosteoporotică.

e) *Osteoprotegerina*

Cuplarea RANK-L (proteină membranară situată pe osteoblast) – RANK (proteină situată pe membrana osteoclastică) este esențială în procesul de cuplare dintre osteoformare și osteoliză. Osteoblastul are capacitatea de a sintetiza osteoprotegerină (OPG), proteină liber circulantă care se leagă de RANK, împiedicând interferența RANK-L – RANK și prin aceasta blocând activarea osteoclastică. Terapia cu OPG recombinantă administrată subcutan este utilizată în studii clinice de stadiul 3, în vederea observării posibilității de a fi introdusă în terapia osteoporozei, prin blocarea cuplării osteoformării cu osteoliza și creșterea masei osoase.

f) *Inhibitori ai catepsinei K*

Catepsina K, secretată de osteoclast, clivează colagenul de tip I osos, lizând matricea proteică. Inhibitorii catepsinei K ar putea conserva calitatea osoasă prin încetinirea procesului de liză colagenică osoasă.

GLANDELE SUPRARENALE

*Carmen Vulpoi, Voichița Mogoș, Simona Mogoș, Letiția Leuștean,
Maria Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Cristina Preda,
Delia Ciobanu, Eusebie Zbranca*

Corticosuprarenala – date generale

Voichița Mogoș

Date importante

- 1550 – Leonardo da Vinci a desenat glandele suprarenale, fără a le denumi.
- 1563 – Bartolomeo Eustachius – prima descriere anatomică a suprarenalelor sub denumirea de „glandulae renis incumbentes” (în *Tabulae anatomicae*).
- 1716 – Academia de Științe din Bordeaux a instituit un premiu pentru cine poate răspunde la întrebarea : „Care este scopul glandelor suprarenale ? ” (nu a fost acordat, în absența unor răspunsuri satisfăcătoare).
- 1849 – Thomas Addison a oferit prima descriere a insuficienței suprarenale cronice.
- 1856 – Brown Sequard – rolul vital al suprarenalelor (suprarenalectomia la animale de experiență duce la moarte).
- 1930 – P.E. Smith – existența axului hipofizo-corticosuprarenal.
- 1937 – von Steiger și T. Reichstein descoperă deoxicorticosteronul și aduc proba naturii steroidiene a hormonilor corticosuprarenali.
- 1937 – E.C. Kendall – extractul de corticosuprarenală inhibă efectul adrenocortico-trop al hipofizei.
- 1941 – Ph.S. Hench – virtuțile antiinflamatorii ale cortizonului.
- 1948 – G.W. Harris a postulat existența unui factor hipotalamic care se secretă în sistemul port hipotalamo-hipofizar și stimulează ACTH-ul.
- 1955 – Wittstein și Schmidlin – sinteza aldosteronului.
- 1981 – W. Vale a caracterizat și sintetizat CRH-ul ovin.

Ulterior apar o cascadă de descoperiri care duc la identificarea inhibitorilor steroidogenezei, a receptorului de steroizi și a inhibitorilor acestora.

Embriologie

Glandele suprarenale sunt formate din zone cu embriologie și funcție distinctă : corticosuprarenala, care produce steroizi, și medulosuprarenala, care sintetizează catecolamine.

Corticosuprarenala are origine mezodermică și se formează de la 8 săptămâni de gestație, moment în care devine funcțională sub controlul ACTH.

Corticosuprarenala fetală este deosebit de bine reprezentată morfologic și prezintă o zonă specifică numită zona „X”, ce produce dehidroepiandrosteron, care la nivelul placentei este convertit în estrogeni.

Anatomie

Suprarenalele sunt structuri cu aspect piramidal (lungime : 4-6 cm, lățime : 2-3 cm, grosime : 1 cm) situate deasupra polului superior al rinichilor și cântăresc 4-5 g. Sunt delimitate de o capsulă fibroasă, fiind formate din zona corticală de origine mezodermică, ce reprezintă 90% din volumul glandular, și medulară, derivată din ectoderm. S-a decelat țesut corticosuprarenal ectopic în hilul splinei, în aria plexului celiac, în apropierea ovarului și testiculului.

Vascularizația arterială este reprezentată de 11-12 ramuri care pleacă de la nivelul aortei, arterei renale sau frenice. Arterele formează o rețea subcapsulară de capilare, care traversează radial zona fasciculată și formează o rețea de sinusoides în zona reticulată, după care se deschid în vena centrală a glandei.

Inervația simpatică primește ramuri de la simpaticul toraco-lombar, iar inervația parasimpatică este asigurată de ramuri vagale.

Histologia corticosuprarenalei

Corticala suprarenalei este formată, de la suprafață spre profunzime, din trei zone :

- zona glomerulată, situată imediat sub capsula glandei, este formată din celule cărora le lipsește din echipamentul steroidogenic 17-hidroxilaza și produc mineralocorticoizi : aldosteron și DOC (mici cantități) ;
- zona fasciculată, cea mai bine reprezentată zonă a CSR, este formată din celule dispuse în coloane ce se extind între zona glomerulată și cea reticulată. Aceste celule sunt bogate în lipide (celule clare) și produc glucocorticoizi și androgeni ;
- zona reticulată este adiacentă medulei și secretă androgeni și glucocorticoizi.

Este important de reținut că zonele fasciculată și reticulată funcționează ca un tot unitar sub controlul ACTH. S-a emis ipoteza că zona fasciculată ar răspunde la stimularea acută prin ACTH, iar zona reticulată ar fi responsabilă de menținerea secreției bazale de glucocorticoizi.

Fiziologia corticosuprarenalei

Hormonii produși de corticosuprarenală derivă din nucleul cu 25 de atomi de carbon al colesterolului, sunt denumiți generic steroizi, iar procesul sintezei lor poartă numele de steroidogeneză (figura 47).

Colesterolul este preluat din LDL circulante (75 %) sau sintetizat „de novo” în CSR (25%) sub controlul ACTH.

Steroidogeneza este un proces complex guvernat de enzime ce aparțin familiei citocrom P450 oxigenazelor. Din acest motiv, se denumesc prin abrevierea P450 C..., urmată de numărul atomului de carbon la nivelul căruia operează. Acestea utilizează sistemul

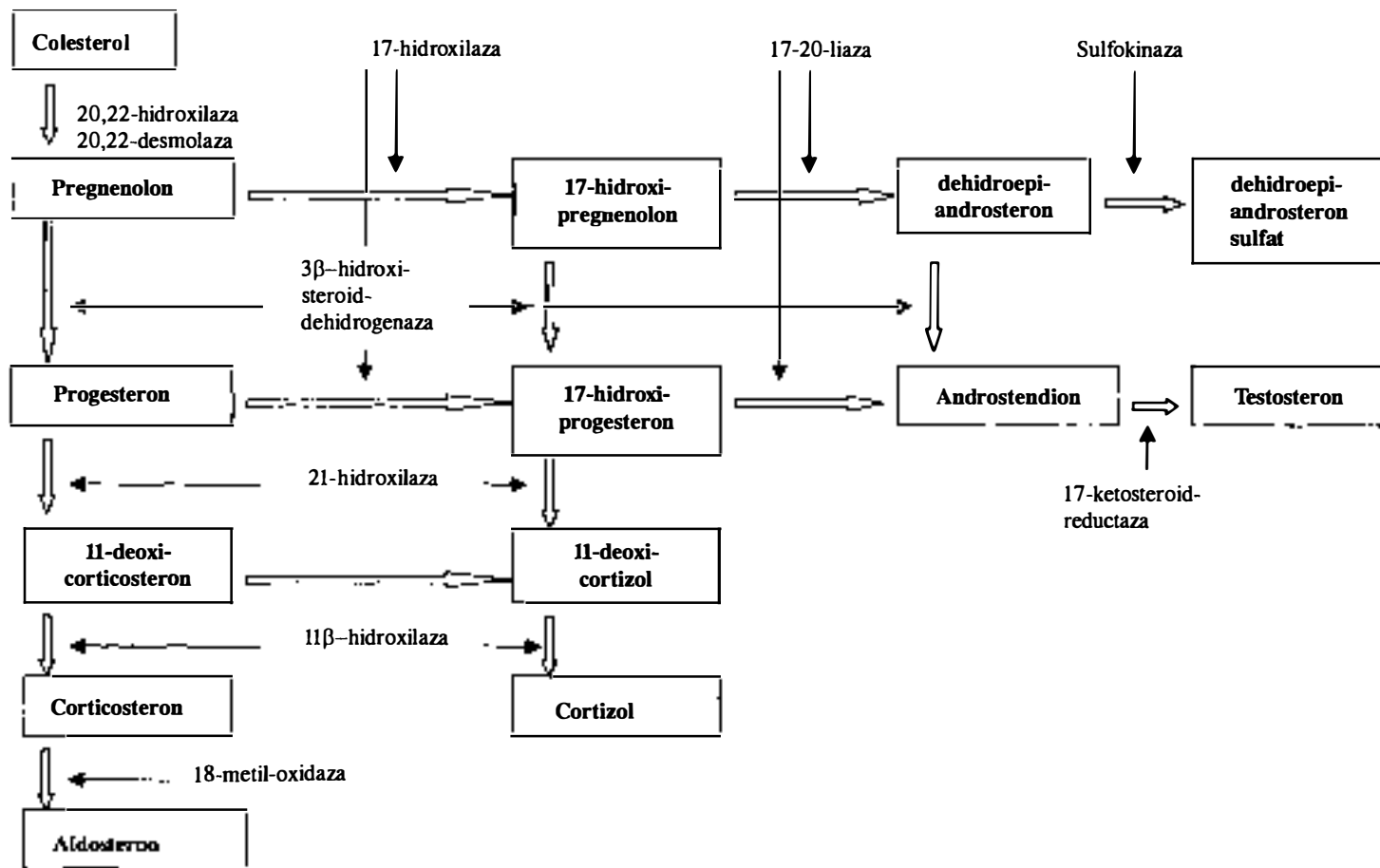


Figura 47. Modelul general al steroidogenezei corticosuprenaliene

adrenodoxin-adrenodoxin-reductază pentru a reduce oxigenul cu electroni donați de NADPH. Mai participă la steroidogeneză dehidrogenaze și desmolaze (liaze).

Enzimele implicate în steroidogeneză sunt localizate în reticulul endoplasmic neted sau mitocondrii, substratul de sinteză „mișcându-se” în timpul steroidogenezei de la un organit la altul, până la produsul final. Fiecare enzimă are un cod genetic cu localizare cunoscută, cod care poate suferi modificări calitative sau cantitative. Unele enzime au funcții multiple.

Steroidogeneza debutează prin transportul colesterolului (25C) din citoplasmă la nivelul mitocondriilor, unde este convertit în pregnenolon cu concursul a trei enzime care abordează substratul succesiv și formează sistemul de clivare al catenei laterale. Aceste enzime sunt în ordine 20-hidroxilaza, 22-hidroxilaza, 20-22-desmolaza, care produc hidroxilări și, ulterior, clivajul catenei laterale a colesterolului între C20-C22. Ele au un cod genetic unic. Această etapă este comună zonelor glomerulate și fasciculo-reticulate.

Transportul colesterolului este realizat sub acțiunea „proteinei care reglează răspunsul steroidogenic acut la ACTH” – *steroidogenic acute regulatory protein* – StAR. Expresia genei StAR care se găsește pe cromozomul 15 q23-24 este reglată de ACTH.

Biosinteza de glucocorticoizi (cortizol) implică următoarele etape (vezi figurile 47 și 48):

1. Conversia colesterol-pregnenolon sub influența sistemului de clivaj al catenei laterale (P450-scc).
2. Pregnenolonul este hidroxilat la 17-hidroxi-pregnenolon de către 17-hidroxilază (P450 C17).
3. 17-hidroxi-pregnenolonul este transformat în 17-hidroxi-progesteron sub acțiunea 3β -hidroxisteroid-dehidrogenazei.
4. 17-hidroxi-progesteronul este transformat în 11-deoxi-cortizol sub acțiunea 21-hidroxilazei (P450 C21).
5. 11-deoxicortizolul este convertit în cortizol sub acțiunea 11 β -hidroxilazei (P450 C11).

Biosinteza de androgeni (dehidroepiandrosteron, androstendion) se desfășoară după secvența :

1. Conversia colesterol-pregnenolon sub influența proteinei StAR și a sistemului de clivaj al catenei laterale.
2. Pregnenolonul este hidroxilat la 17-hidroxi-pregnenolon de către 17-hidroxilază.
3. 17-hidroxi-pregnenolonul este transformat în dehidroepiandrosteron sub acțiunea 17-20-desmolazei (liazei).
4. Dehidroepiandrosteronul este convertit în androstendion sub acțiunea 3β -hidroxisteroid dehidrogenazei.
5. O mică fracțiune din androstendion este convertită în testosteron sub acțiunea 17-ketosteroid-reductazei. Cea mai mare parte a conversiei androstendion de origine suprarenală – testosteron are loc la nivelul celulelor-țintă pentru androgeni.

La nivelul zonei fasciculate, există echipamentul enzimatic și este potențial funcțională o cale accesorie de steroidogeneză cu secvența: pregnenolon \rightarrow progesteron 21-hidroxilază \rightarrow 11-deoxicorticosteron \rightarrow 11 β -hidroxilază \rightarrow corticosteron. În anumite condiții de stimulare excesivă prin ACTH caracteristice defectelor congenitale de steroidogeneză, această zonă poate deveni operantă și constituie sursa de steroizi cu acțiune

mineralocorticoidă produși în exces în tulburările congenitale ale steroidogenezei prin deficit de 17α -hidroxilază și 11β -hidroxilază.

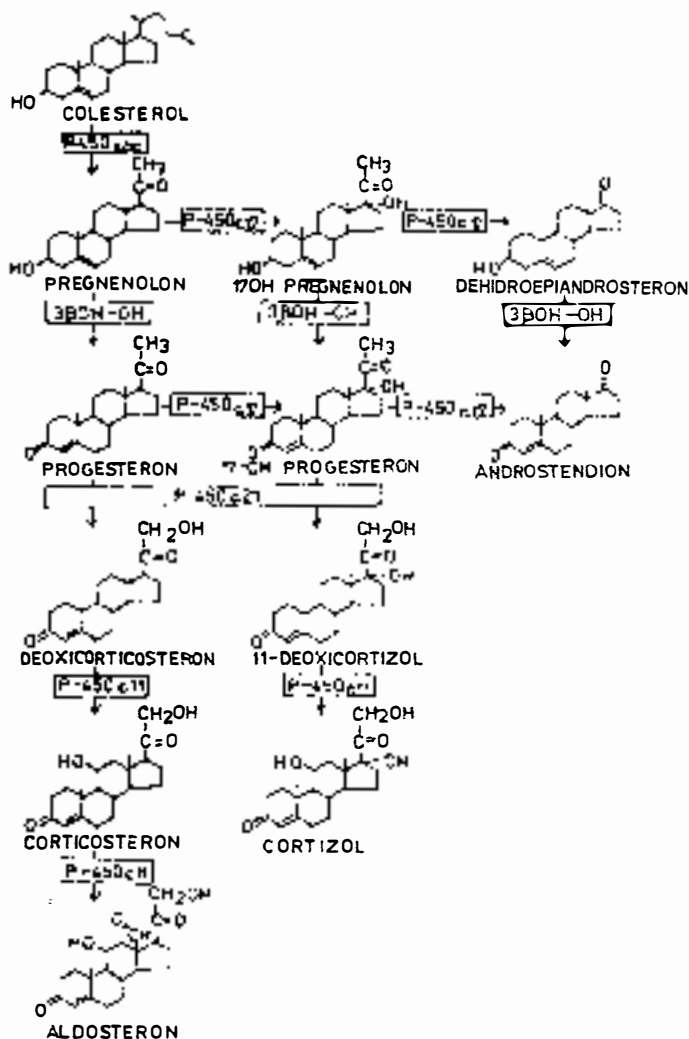


Figura 48. Steroidogeneza la nivelul corticosuprarenalelor

Sinteza de mineralocorticoizi presupune următoarele etape :

1. Conversia colesterol-pregnenolon sub acțiunea StAR și a sistemului de enzime de clivaj al catenei laterale (scc).
2. Transformarea pregnenolonului în progesteron sub acțiunea 3β -hidroxisteroid-dehidrogenazei.
3. Conversia progesteronului în deoxicorticosteron sub acțiunea 21-hidroxilazei.

4. Conversia deoxicorticosteronului în corticosteron sub acțiunea 11 β -hidroxilazei.
5. Transformarea corticosteronului în 18-hidroxi-corticosteron prin acțiunea 18-hidroxilazei (corticosteron metil oxidaza I).
6. Transformarea 18-hidroxi-corticosteronului în aldosteron prin acțiunea 18-hidrogenazei (corticosteron metil oxidaza II).

Circulația în plasmă și metabolismul hormonilor corticosuprarenali

O mică fracțiune din steroizii eliberați în plasmă circulă liberi, iar restul circulă legați de proteine vectoare specifice care servesc drept rezervor, tampon și factor de reducere a *clearance*-ului hormonal.

Formele circulante și vectorii hormonilor corticosuprarenali sunt prezentați în tabelul 15.

Metabolismul și excreția hormonilor steroizi corticosuprarenali

Cortizolul este hidroxilat în ficat succesiv cu formarea de tetrahydro- și hexahydro-cortizol și apoi glicuronoconjugat și eliminat la nivel renal ca 17-hidroxi-corticosteroizi (17-OH CS). 1% este eliminat drept cortizol liber urinar.

Androgenii sunt convertiți la nivelul celulelor-țintă în androgeni mai activi : testosteron și dihidrotestosteron, apoi hidroxilați și conjugați la nivel hepatic. Sunt eliminați în urină ca 17 ketosteroizi (17KS : androsteron, etiocolanolon, DHEA-sulfat).

Aldosteronul este hidroxilat până la tetrahydro- și hexahydroaldosteron și excretat în urină. 5% din aldosteron este eliminat ca atare la nivel renal.

Tabelul 15. *Circulația plasmatică a hormonilor corticosuprarenali*

Steroid	Proteina specific vectoare	Fracțiune legată (%)	Fracțiune liberă (%)	Factori care afectează concentrația proteinelor vectoare și nivelul hormonului total în plasmă
Cortizol	<i>Corticosteroid binding globulin</i> – CBG (transcortina)	90-95	5-10	CBG nu leagă glucocorticoizii sintetici Factori care cresc CBG : estrogenii, sarcina, contraceptivele orale, hipertiroidia, diabetul, genetici Factori care reduc CBG : hipotiroidia, genetici, hipoproteinemia
DHEA	Albumina	> 90	< 10	Aceiași
Androsten-dion	<i>Sex hormone binding globulin</i> – SHBG	> 90	< 10	Aceiași
Aldosteron	Albumina slab legată de CBG	50-70	30-50	Aceiași

Mecanismul general de acțiune al steroizilor corticosuprarenali

Intrați în celulele-țintă prin difuziune, steroizii liberi sunt legați de receptori specifici.

Receptorul de glucocorticoizi face parte dintr-o superfamilie de proteine cu capacitate de legare la ADN care funcționează ca factori de reglare ai transcripției genice. Această familie include receptori pentru glucocorticoizi, androgeni, progesteron, estrogeni, aldosteron, vitamina D, acid retinoic și T_3 . Toți receptorii pentru steroizi prezintă o catenă polipeptidică cu un domeniu de legare pentru steroid, un domeniu de legare la ADN și un domeniu de activare a transcripției genice. Legarea steroidului la receptor în cadrul complexului steroid-receptor determină modificări conformaționale ale receptorului. Complexul steroid-receptor este apoi translocat în nucleu, unde se leagă de un situs acceptor situat pe ADN. Legarea complexului inițiază transcripția unui ARN mesager specific și translația la nivel ribozomal a unor proteine prin care celula se conformează, în funcție de programul său genetic de răspuns, mesajului hormonal.

Există posibilitatea unor legături încrucișate între anumiți steroizi și receptori specifici pentru alți steroizi. Glucocorticoizii sintetici sunt agoniști ai celor naturali, stimulând aceiași receptori.

Antagoniștii de glucocorticoizi: progesteronul, DOC, testosteronul, estrogenii, mifepristonul (RU 486), prin legare cu receptorul de glucocorticoizi, au efect antagonist glucocorticoizilor.

9 α -fluoro-hidrocortizonul este agonist puternic pe receptorul de aldosteron, DOC este un agonist slab, iar progesteronul, 17-hidroxi-progesteronul și spironolactona se leagă de receptorul de aldosteron și acționează ca antagoniști ai aldosteronului.

Anomaliile receptorului de glucocorticoizi sau mineralocorticoizi, prin defecte intrinseci sau prin tulburarea transcripției, determină „sindroame de rezistență” caracterizate în general prin tablou clinic și biologic evocator pentru deficitul de gluco- sau mineralocorticoizi, în prezența unor concentrații suprafiziolgice ale hormonilor.

Sindromul de rezistență la glucocorticoizi datorat anomaliilor receptorului de glucocorticoizi poate fi genetic (cobai), epigenetic (leucemia rezistentă la glucocorticoizi, linii celulare corticorezistente de limfom) sau poate fi determinat de factori care produc reducerea numărului de receptori sau capacitatea de transcripție la nivelul receptorului de glucocorticoizi.

Sindromul de rezistență la glucocorticoizi este determinat genetic sau poate apărea uneori prin expunerea celulelor la citokine, care perturbă transcripția la nivel de receptor.

Sindromul de rezistență generalizată la glucocorticoizi se caracterizează prin absența sensibilității hipofizare la feedbackul negativ exercitat de cortizol, care determină creșterea ACTH, exces de cortizol, de androgeni suprarenali și hipertensiune arterială.

În cadrul sindroamelor de rezistență parțială la glucocorticoizi, s-a inclus „sindromul de oboseală cronică”.

Sindromul de rezistență la mineralocorticoizi, denumit „pseudo-hipoaldosteronism”, se caracterizează prin hipotensiune, hiponatremie, hipernatriurie, hiperpotasemie, care apar în condițiile unor valori foarte crescute ale aldosteronului și reninei plasmatic.

Acțiunile biologice ale glucocorticoizilor sunt prezentate în tabelul 16.

Acțiunile mineralocorticoizilor

Mineralocorticoizii determină activarea schimbului ionic Na/K la toate nivelele la care acesta se produce în mod fiziologic. Efectele renale de stimulare a reabsorbției de sodiu

și eliminare a potasiului și a ionilor de hidrogen sunt cele mai importante, dar efecte similare se produc sub acțiunea aldosteronului la nivelul glandelor salivare, ileonului, colonului și glandelor sudoripare. Aldosteronul stimulează excreția de Ca și Mg. Retenția de sodiu antrenează indirect retenția de apă și creșterea volumului de lichid extracelular. Deficitul de aldosteron se soldează cu hiponatremie, reducerea volumului plasmatic și hipotensiune, iar excesul cu hipopotasemie (marker al hiperaldosteronismului), hipernatremie și hipertensiune.

Acțiunile androgenilor corticosuprenali

La ambele sexe, androgenii suprarenali cresc în perioada prepubertară – adrenarhă, fiind esențiali în inițierea pubertății prin stimularea probabilă a axului gonadotrop.

La bărbații adulți, androgenii suprarenali au rol minor, deoarece androgenii testiculari rămân responsabili de menținerea caracterelor sexuale și stimularea comportamentului sexual.

La femeia adultă, androgenii corticosuprenali au efecte probabile de stimulare a dezvoltării pilozității sexual-dependente, a libidoului și constituie, după o prealabilă aromatizare în țesutul adipos, o sursă suplimentară indispensabilă de estrogeni. În exces, androgenii suprarenali pot determina perturbări severe ale sexualizării și funcției gonadostatului la ambele sexe.

Tabelul 16. *Acțiunile hormonilor glucocorticoizi*

Țesut sau linie metabolică influențată	Acțiuni și implicații
Metabolismul hepatic al glucozei	Creșterea neoglucogenezei Creșterea răspunsului hepatic la alți stimuli ai neoglucogenezei (catecolamine, glucagon) Creșterea aportului de substrat pentru neoglucogenază prin catabolismul proteinelor în țesuturile periferice
Metabolismul glucozei în țesuturile periferice	Reducerea captării glucozei de către țesuturi cu rezistență secundară la insulină
Metabolismul proteinelor	Inhibiția captării aminoacizilor de către țesuturi Creșterea catabolismului proteinelor
Metabolismul lipidic	Creșterea lipolizei și eliberării de acizi grași Efect lipogenic indirect prin stimularea apetitului și hiperinsulinism Creșterea depozitelor adipoase în anumite zone ale corpului (față, torace, abdomen, zona interscapulară)
Țesutul conjunctiv	Inhibiția acțiunii fibroblaștilor, pierdere de collagen. Excesul de glucocorticoizi reduce procesul de vindecare și determină subțierea pielii, eventual formarea de vergeturi
Osul	Inhibiția producerii de collagen, stimularea activității osteoclastelor și potențarea acțiunii PTH care explică osteoporoza secundară excesului de glucocorticoizi
Metabolismul calciului	Inhibă absorbția intestinală de calciu, cresc nivelul de vitamină D și fosfor, ceea ce stimulează eliberarea de PTH
Creșterea	În concentrații fiziologice participă la stimularea creșterii. În exces determină efecte catabolice, reducerea GH, a somatomedinelor, inhibă creșterea. Tratamentele cu doze mari de glucocorticoizi în copilărie pot compromite ireversibil prograsistul ^{prograsistul} de creștere

Hematopoieza	Stimulare
Leucopoieza	Stimularea eliberării polimorfonuclearelor neutrofile din măduvă Reducerea limfocitelor, monocitelor circulante, reducerea migrației macrofagelor și proceselor inflamatorii. Efecte antiinflamatorii și creșterea susceptibilității la infecții la concentrații nefiziologice
Sistemul imunitar	Inhibiția tuturor factorilor implicați în răspunsul imun : migrația macrofagelor, eliberarea prostaglandinelor, procesarea și prezentarea antigenului, producția de anticorpi, de interleukine 1,2, interferon gamma, TNF. Inhibă eliberarea de histamină, serotonină, bradikinină
Sistemul cardio-vascular	Pot determina hipertensiune
Aparatul excretor	Creșterea fluxului plasmatic renal și a filtratului glomerular. Antagonism funcțional cu ADH
Sistemul nervos central și comportamentul	Deficiența de glucocorticoizi determină astenie psihică și depresie Excesul produce inițial euforie, rapid înlocuită de depresie severă și tendințe suicidare
Alte glande endocrine	Hipotalamus-hipofiză : asigură controlul prin feedback negativ a secreției de CRH/ACTH Tiroidă : inhibă răspunsul TSH la TRH și conversia T_4 în T_3 Gonade : inhibă răspunsul LH și probabil FSH la LH-RH GH : reduc GH
Altele	Creșterea secreției gastrice acide cu apariția ulcerului peptic la doze mari Creșterea presiunii intraoculare

Controlul secreției de glucocorticoizi și androgeni corticosuprarenali

Zona fasciculată și cea reticulată se află sub controlul ACTH, care le stimulează troficitatea și modulează steroidogeneza, acționând la nivelul etapei inițiale a procesului : conversia colesterol-pregnenolon.

Cortizolul inhibă secreția de ACTH, acționând la nivelul secreției hipotalamice de CRH. În afara mecanismului clasic de control prin feedback, sistemul CRH/ACTH prezintă două sisteme particulare de control :

- sistemul serotoninergic, localizat la nivelul nucleului arcuat, care asigură ritmul nictemeral al secreției de ACTH ;
- un sistem care asigură răspunsul sistemului CRH/ACTH la stres, modulat de către sistemul nervos central (hipotalamus).

Ritmul circadian, nictemeral al secreției de ACTH, urmată imediat de secreție de cortizol, se caracterizează prin secreție maximă între orele 7 și 8 dimineața și un minim în primele ore de somn (sau orele 23-24).

Androgenii nu sunt implicați în controlul secreției de ACTH.

Controlul secreției de mineralocorticoizi

Zona glomerulată este independentă de ACTH și se află sub controlul sistemului renină-angiotensină. Renina este o protează produsă de celulele aparatului juxtaglomerular renal. Secreția sa este stimulată de hiponatremie, hipotensiune, ortostatism, vasodilație.

Renina produce proteoliza angiotensinogenului, eliberând o polipeptidă cu 10 aminoacizi, angiotensina I, care este apoi transformată sub acțiunea enzimei de conversie produsă în plămân în angiotensina II (8 aminoacizi) și angiotensina III (7 aminoacizi). Angiotensinele produc stimularea secreției de aldosteron și vasoconstricție.

Ionul de potasiu controlează direct secreția de aldosteron, în sensul că hipopotasemia inhibă, iar hiperpotasemia stimulează secreția.

Evaluarea funcției suprarenale

Se efectuează prin determinări bazale și teste funcționale.

Principalele determinări bazale de hormoni ai axului hipotalamus-hipofiză-cortico-suprarenală sunt prezentate în tabelul 17.

Principalele teste dinamice aplicabile în explorarea corticosuprarenalei sunt prezentate în tabelul 18.

Tabelul 17. *Investigații hormonale practicabile în patologia suprarenalei*

Parametru investigat	Metoda de determinare	Valori normale	Intepretare și utilitate practică
Cortizol plasmatic	RIA enzimă	5-20 $\mu\text{g/dl}$ ora 8	Redus în insuficiența suprarenală și sindromul adreno-genital Crescut în sindromul Cushing, stres, depresie, etilism cronic, insuficiență renală și hepatică cronică
Cortizol salivar	RIA	în funcție de metodă	Reflectă fidel cortizolul liber circulant și variațiile acestuia la teste dinamice. Este o metodă ideală pentru determinări la copii cu evitarea stresului prelevării de sânge
17-hidroxi-progesteron	RIA enzimă	în funcție de metodă	Crescut în sindromul adreno-genital prin deficit de 21- și 11-hidroxilază
11-deoxi-cortizol	RIA	în funcție de metodă	Crescut în sindromul adreno-genital prin deficit de 11-hidroxilază
Testosteron	RIA enzimă	în funcție de sex	Crescut în sindromul adreno-genital cu deficit de 21- și 11-hidroxilază și în tumori corticosuprarenale
Dehidroepi-androsteron	RIA	în funcție de sex	Crescut în sindromul adreno-genital cu deficit de 21- și 11-hidroxilază, 3- beta-hidroxisteroid dehidrogenază și în tumori corticosuprarenale
Delta 4 androsten-dion	RIA	în funcție de sex	Crescut în sindromul adreno-genital cu deficit de 21- și 11-hidroxilază și în tumori corticosuprarenale

Cortizol liber urinar	enzimo	25-95 ng/g creatinină	Aceleași variații ca și cortizolul plasmatic
17-OH-corticosteroizi	fluorimetric Porter-Silber	3-7 mg/24 ore	Crescuți : sindrom Cushing, obezitate, etilism, depresie endogenă Scăzuți : insuficiență corticosuprarenală și unele sindroame adreno-genitale
17-ketosteroizi	fluorimetric Zimmerman	femei : 6-10 mg/24 ore bărbați : 16-20 mg/24 ore	Crescuți : sindrom Cushing, majoritatea sindroamelor adreno-genitale Scăzuți : insuficiență suprarenală
Complexul CPG pregnandioli/pregnantrioli	fluorimetric	0,2-1,9 mg/24 ore	Reprezintă forma de eliminare urinară a progesteronului și 17-OH-progesteronului Crescut în sindromul adreno-genital prin deficit de 21-hidroxilază și 11-hidroxilază
ACTH	RIA	10-20 pg/ml ora 8	< 200 pg/ml : adenom secretant de ACTH Valori foarte mari : secreție ectopică de ACTH Valori mari : insuficiență suprarenală primară și sindromul adreno-genital
β- lipotrofina (β-LPH)	RIA	în funcție de laborator	Variații similare cu cele ale ACTH
CRH	RIA	sub 4 pg/ml	Peste 20 pg/ml evocă o secreție ectopică de CRH

Tabelul 18. *Teste dinamice aplicabile în patologia corticosuprarenalei*

Test	Metoda de efectuare	Valori normale	Interpretare și utilitate practică
Determinarea ritmului nictemeral al secreției de cortizol	Determinarea cortizolului plasmatic la ora 8,23	Cortizolul plasmatic are valori maxime la ora 8 și este aproape nedetectabil la ora 23	Bioritmul secreției se conservă în obezitate și nu se păstrează în sindroamele Cushing, independent de etiologie și în depresia endogenă
Stimulare cu ACTH (1-24) Cortrosyn, Synacten	0,25 mg, i.v. sau 0,5 mg, i.m.	Cortizolul se dublează la 30 minute 17-OH-CS cresc de 3 ori 17-KS cresc de 2 ori	Răspuns absent sau redus în insuficiența corticosuprarenală primară. Există răspuns în insuficiența suprarenală secundară deficitului de ACTH. Nu răspunde sindromul Cushing prin tumori suprarenale. Lipsa de răspuns a 17-OH-CS, răspuns exagerat al 17-OH-progesteronului, 17-KS și CPG în sindromul adreno-genital

Hipoglicemia indusă prin insulină	Insulină administrată pentru ca glicemia să se reducă la 40 mg/dl	Crește nivelul cortizolului	Hipoglicemia crește secreția de ACTH și, secundar, de cortizol. Un răspuns pozitiv exclude insuficiența suprarenală de orice natură
Test la metopiron	2-3 mg metopiron la ora 24	Cortizolul se dublează la ora 8 Cresc 17-OH-CS	Testează rezerva hipofizară de ACTH prin inhibiția sintezei de cortizol, care antrenează creșterea secreției de ACTH
Test la CRH	Determinarea ACTH bazal, apoi la 30, 45, 90 minute după injectare de CRH 100 µg	Cresc : ACTH peste 60 pg/ml cortizol peste 160 ng/ml LPH peste 170 pg/ml	Răspunsul ACTH este exploziv în insuficiența suprarenală cronică primară (1.000-3.000 pg/ml) și sindromul Nelson și absent în cea secundară Cuplat cu cateterizarea sinusului pietros inferior, permite diagnosticul diferențial între secreția ectopică (ACTH nu crește) și cea hipofizară (ACTH crește) de ACTH în sindromul Cushing
Teste de inhibiție la dexametazon (DXM)	<i>overnight</i> (peste noapte) 1 mg DXM administrat la ora 23 cu dozarea cortizolului (ACTH) la ora 8	Cortizolul scade la < 30 % sau < 5 µg/dl	Dexametazonul este un glucocorticoid de sinteză care are calitatea de a inhiba puternic secreția de ACTH și implicit de cortizol Inhibiția exclude sindromul Cushing de orice etiologie. Nu se reduce cortizolul în sindromul Cushing, etilism, depresie
	<i>overnight</i> 8 mg DXM	Cortizolul scade < 30% ACTH se reduce la valori nedetectabile	Supresie în boala Cushing prin adenom hipofizar secretant de ACTH. Absența supresiei în sindromul Cushing prin secreție ectopică de ACTH sau ACTH independent
	Testul de supresie cu doze scăzute de DXM (0,5 mg de 4 ori pe zi/2 zile)	Cortizolul se reduce sub 10 µg/dl ACTH se reduce mult sau devine nedetectabil 17-OH-CS se reduc sub 2,5 mg/24 ore	Se deprimă valorile cortizolului și 17-OH-CS în depresie și etilism cronic. Nu există supresie în orice formă de Cushing
	Testul de supresie „forte” cu DXM (2 mg de 4 ori pe zi/2 zile)	Normal supresie completă pentru cortizol, ACTH și 17-OH-CS	Există supresie în adenoamele hipofizare secretante de ACTH care mai conservă o anumită sensibilitate la feedbackul exercitat de doze mari de DXM. Nu există supresie în secreția ectopică de ACTH și tumorile suprarenale

Insuficiența corticosuprarenală cronică

Voichița Mogoș

Istoric

În 1849, Thomas Addison a comunicat primele trei cazuri de insuficiență suprarenală cronică, iar după 6 ani a publicat monografia *Asupra efectelor constituționale și locale ale bolii capsulelor suprarenale*, în care inventariază semnele cardinale ale afecțiunii (11 cazuri): „Anemie, astenie generalizată, remarcabilă slăbire a activității inimii, iritabilitatea stomacului și schimbarea particulară a culorii pielii”. Prevalența bolii este raportată diferit, între 39 și 60 de noi cazuri/milion/an.

Etiologia insuficienței corticosuprarenale cronice

Insuficiența corticosuprarenală (ICS) este primară atunci când sunt afectate corticosuprarenalele și apare o creștere importantă a valorilor ACTH, secundară când apare ca o consecință a deficitului de ACTH și terțiară când este determinată de deficitul de CRH.

Cauze frecvente

Insuficiența corticosuprarenală primară este determinată în proporție de 80% dintre cazuri de suprarenalita autoimună și în 20% dintre cazuri de tuberculoza suprarenală. În situația modificărilor epidemiologice înregistrate de infecția tuberculoasă și a cunoașterii aprofundate a contextului de apariție a formei autoimune, s-a notat o evidentă reducere în timp a incidenței relative a formei tuberculoase în raport cu cea autoimună.

În alte statistici se admite că etiologia autoimună este responsabilă de 65-90% dintre cazuri, cea tuberculoasă de 15% dintre cazuri, iar 15% dintre cazuri au cauze rare.

Suprarenalita tuberculoasă este mai frecventă la bărbați (raport B/F de 1,25/1), apare după 30 de ani, evoluează în contextul unei infecții bacilare anterioare și poate coexista cu alte determinări tuberculoase.

Insuficiența suprarenală autoimună este mai frecventă la femei, cu un raport de afectare dintre sexe F/B de 2,6/1.

40-50% dintre cazurile de insuficiență suprarenală autoimună se asociază cu alte determinări autoimune, dintre care unele afectează simultan sau succesiv alte glande endocrine determinând sindroame bine definite, cunoscute sub numele „deficiențe endocrine multiple” sau „poliendocrinopatii imune”, „poliimunopatii endocrine”.

Sindromul de deficiențe endocrine multiple tip I include: insuficiența suprarenală (100%), hipoparatiroidia (89%), candidoza mucoasă și cutanată (75%), insuficiența gonadică (45%), hipotiroidia (12%), diabetul zaharat insulinodependent (1%). Mai apar: sindrom de malabsorbție, anemie pernicioasă, vitiligo.

Tipul II asociază: insuficiența suprarenală (100%), boala tiroidiană autoimună (70%) și diabetul zaharat insulinodependent (50%), insuficiența gonadică autoimună (5-50%), hipofizita autoimună, uneori diabetul insipid (vezi și tiroidita Hashimoto).

17-20-liază, 21-hidroxilază, craniostenoză, sinostoză radio-cubitală, ambiguitate genitală, alte anomalii congenitale, sexualizare deficitară la sexul masculin, virilizare slabă la sexul feminin.

Sindromul IMAGE este caracterizat prin : deficit de creștere intrauterină, displazie metafizară și hipoplazie adrenală congenitală.

Insuficiența suprarenală secundară de cauză genetică este generată de deficitul de ACTH sau al receptorului de ACTH de pe celulele suprarenale. Deficitul de ACTH (deficit de POMC, TPIT, CRH, CRH-receptor) poate fi o manifestare izolată neonatală sau care apare în copilărie și se caracterizează prin cortizol scăzut, crize de hipoglicemie severă și deces neonatal.

Anomalii ale POMC sau clivaj al acestuia pot determina obezitate severă, păr roșu și deficit de ACTH.

Deficitul familial de cortizol apare în sindromul „triplu A” : achalazia, alacrima, Addison sau izolat și este determinat de defectul receptorului suprarenal pentru ACTH.

S-au decelat cazuri excepțional de rare de insensibilitate la cortizol a receptorului specific pentru acest steroid, care antrenează creșterea ACTH și stimularea sintezei de androgeni suprarenali cu adrenarhă precoce și, eventual, hipostatură prin fuziune prematură a cartilajelor de creștere.

Chiar dacă în fond sindroamele adreno-genitale congenitale reprezintă un deficit constant de glucocorticoizi asociat sau nu cu deficit de mineralocorticoizi, aceste sindroame nu sunt incluse clasic între insuficiențele suprarenale.

Insuficiența corticosuprarenală secundară survine în următoarele circumstanțe :

- corticoterapie prelungită ;
- post-adrenalectomie pentru tumori suprarenale secretante de glucocorticoizi responsabile de inhibiția ACTH-ului endogen ;
- adenomectomie sau hipofizectomie ;
- leziuni hipofizare : autoimune, tumorale, infiltrative sau traumatice.

Insuficiența suprarenală terțiară survine în leziuni hipotalamice.

În insuficiențele suprarenale secundară și terțiară nu apare deficit de mineralocorticoizi.

Insuficiența suprarenală acută poate surveni prin infarctizarea bilaterală a suprarenalelor în cursul hemoragiilor prin tratament cu anticoagulante, embolie, tromboza venei suprarenale prin traumatisme ale zonei dorsale sau în cursul septicemiilor cu meningococ.

Anatomie patologică

Suprarenalita bacilară produce distrugerea și înlocuirea cu cazeum și fibroză a cortico-și medulosuprarenalei.

Suprarenalita autoimună se caracterizează prin afectare exclusivă a corticalei cu conservarea medularei.

Fiziopatologie

Când 90% din volumul glandelor suprarenale este distrus, se declanșează manifestările clinice. Deficitul de glucocorticoizi și mineralocorticoizi antrenează o serie de perturbări metabolice și o impresionantă creștere compensatorie a secreției de CRH-proopiomelanocortină (POMC) – ACTH. Secvența melanizantă – MSH din structura POMC antrenează pigmentația cutanată. S-a demonstrat că insuficiența suprarenală cronică evoluează progresiv: stadiul I – deficit de aldosteron cu creșterea activității reninei plasmatică; stadiul II – deficit subclinic de cortizol cu creșterea ACTH; stadiul III – răspuns inadecvat la testul la ACTH; stadiul IV – cu manifestări clinice evidente.

Deficitul de cortizol determină hipoglicemie, astenie, reducerea apetitului, anemie, depresie.

Deficitul de mineralocorticoizi antrenează hiponatremie, reducerea volumului plasmatic, hipotensiune severă, hiperkaliemie și acidoză. Din cauza hiponatremiei se creează anomalii în repartitia apei între sectorul celular, care se hiperhidratează, și cel extracelular, care se deshidratează. Din cauza deficitului de cortizol, se reduce fluxul plasmatic renal și capacitatea de excreție a apei libere.

Clinica insuficienței suprarenale cronice

Tulburările se dezvoltă lent, cu excepția hemoragiilor în suprarenale, care determină insuficiența suprarenală acută. Unele cazuri debutează aparent prin criza adrenală precipitată de factori de stres de orice natură (infecții, deshidratare).

Principalele simptome ale bolii sunt astenia, melanodermia, hipotensiunea arterială, tulburările digestive (tabelul 19).

Astenia, ce apare în 100% dintre cazuri, este profundă, fizică, psihică și sexuală (dispariția libidoului) și evoluează către incapacitate completă de mobilizare. Astenia se accentuează în cursul zilei și este însoțită de depresie.

Melanodermia (pigmentația pielii și a mucoaselor) este evocatoare în contextul asteniei. Este mai accentuată la nivelul zonelor expuse la soare (față, extremități), pe zonele expuse la presiune (fața dorsală a degetelor, la nivelul articulațiilor) sau fricțiune (zona unde se poartă centura). Se pigmentează pliurile de flexie ale palmei, coatele, genunchii, mucoasa bucală și gingivală, areolele și mameloanele, cicatricile, aria perianală și perivaginală, mucoasa vaginală. Se pot decela depozite de melanină la nivelul fundului de ochi și viscerelor (ficat, splină).

Melanodermia coexistă cu vitiligo în 4-17% dintre formele autoimune.

În formele secundare melanodermia lipsește.

Hipotensiunea cu accentuare ortostatică apare în 90% dintre cazuri. Nu este însoțită de tahicardie compensatorie. Hipotensiunea severă în clinostatism anunță dezvoltarea comei addisoniene (crizei adrenale).

Simptomele gastrointestinale includ anorexie, grețuri, vărsături și dureri abdominale care se accentuează înainte de criza adrenală.

Se asociază cu o marcantă scădere în greutate (100% dintre cazuri) datorată anorexiei (100% dintre cazuri) și deshidratării. Există o remarcabilă „foame de sare”, care tinde să compenseze deficitul de aldosteron.

Criza addisoniană poate apărea ca fenomen inaugural sau la un subiect cu boala deja cunoscută în condiții de expunere la stres (infecții, traume, deshidratare, intervenții chirurgicale în absența unei pregătiri atente), privare de sare sau întreruperea terapiei de substituție.

Tabelul 19. *Principalele semne, simptome și date de laborator ale insuficienței suprarenale cronice*

SIMPTOME	
Astenie, oboseală, fatigabilitate	100%
Anorexie	100%
Simptome gastrointestinale	56-92%
Foame de sare	16-19%
Amețeli la schimbarea posturii	12%
Dureri musculo-articulare	6-13%
SEMNE	
Scădere în greutate	100%
Melanodermie	92-94%
Hipotensiune (TAS < 110 mm Hg)	88-94%
Vitiligo	10-20%
Calcificări în pavilionul urechii	8%
DATE DE LABORATOR	
Hiponatremie	88%
Hiperkaliemie	64%
Hipercalcemie	6%
Hiperazotemie	55%
Anemie	40%
Eozinofilie	17%

Sursa : după Orth, Kovacs, De Bolt, 1992 ; Greenspan și Baxter, 1994.

Criza addisoniană este precedată de accentuarea simptomelor de fond, a anorexiei, vărsăturilor, durerilor abdominale, de intensificarea bruscă a melanodermiei (precriză).

În criză se constată : astenie profundă, eventual stare confuzională, hipotensiune severă cu șoc și colaps, febră, dureri abdominale care simulează prin intensitate „abdomenul acut”.

Există hipoglicemie, hiponatremie, hiperpotasemie, acidoză, eozinofilie și anemie. Tulburările metabolice se accentuează în criză și se pot însoți de creșterea ureei sangvine prin perturbarea (scăderea) fluxului plasmatic renal.

Anamneza și examenul clinic identifică semnele clinice citate și semnele unor alte eventuale imunopatii : diabet, hipotiroidie, menopauză precoce.

Forme cu manifestări particulare

În insuficiența suprarenală acută din hemoragiile suprarenale, melanodermia nu are timp să se instaleze și simptomele sunt cele ale crizei adrenale asociate cu febră.

În insuficiența suprarenală secundară deficitului de ACTH lipsește melanodermia.

Diagnostic

Diagnosticul de insuficiență suprarrenală presupune trei etape obligatorii :

1. Diagnosticul deficitului de glucocorticoizi și mineralocorticoizi.
2. Diagnosticul diferențial între forma primară și cea secundară.
3. Diagnosticul etiologic.

Algoritmul de diagnostic al insuficienței suprarrenale este prezentat în figura 49.

În cazul în care laboratorul dispune de tehnica adecvată, diagnosticul diferențial între forma primară, secundară sau terțiară poate fi stabilit pe baza unui algoritm simplu, care uzează de dozarea cortizolului și a ACTH-ului după următorul raționament :

- cortizol scăzut și ACTH crescut mult în insuficiența suprarrenală primară ;
- cortizol scăzut și ACTH anormal de redus în raport cu deficitul de cortizol în insuficiența suprarrenală secundară sau terțiară. Testul la CRH elucidează cauza, răspunsul fiind exagerat în forma primară, negativ în forma secundară și pozitiv în forma terțiară.

Pentru definirea etiologiei sunt utile, în funcție de datele clinice :

- radiografia abdominală, care poate detecta calcificări în aria suprarrenalelor, sau tomografia computerizată, care evidențiază aspectul hipodens al glandelor suprarrenale ;
- detectarea anticorpilor antisuprarrenali prin imunofluorescență indirectă sau ELISA.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al insuficienței suprarrenale este rareori necesar. Se impune eliminarea următoarelor afecțiuni :

- neoplazii în care apar astenie, anemie, reducere ponderală ;
- afecțiuni asociate cu pigmentația anormală a tegumentelor :
 - hemocromatoza : hepato-splenomegalie, diabet zaharat, insuficiență gonadică, pigmentație ;
 - pigmentația areolelor și organelor genitale în sarcină ;
 - sindromul Peutz-Jeghers : pigmentația buzelor și periungveală ;
 - nefrita cu pierdere de sodiu și pigmentație caracteristică insuficienței renale.

Tratament

Tratamentul insuficienței corticosuprarrenale cronice presupune terapie de substituție permanentă cu :

- glucocorticoizi :
 - cortizon acetat p.o. 20 mg la ora 8 și 10 mg la ora 17 sau divizarea dozei zilnice în trei prize egale ;
 - prednison p.o. 5 mg la ora 8 și 2,5 mg la ora 17.
- mineralocorticoizi :
 - 9 α -fluoro-hidrocortizon (Astonin, Florinef) 0,05-0,2 mg/zi.

Se tratează focarele tuberculoase, care pot evolua încă din momentul stabilirii diagnosticului.

Se indică bolnavului să evite orice stres, hipoglicemia, să aibă un aport normal de sodiu și să crească doza de glucocorticoizi când anticipează un stres (de 2-4 ori).

Monitorizarea tratamentului insuficienței suprarenale cronice se efectuează :

- clinic : greutate, tensiune arterială, stare generală ;
- biologic : glicemie, ionograma plasmatică, activitatea reninei plasmatică, care trebuie să se mențină în limite fiziologice.

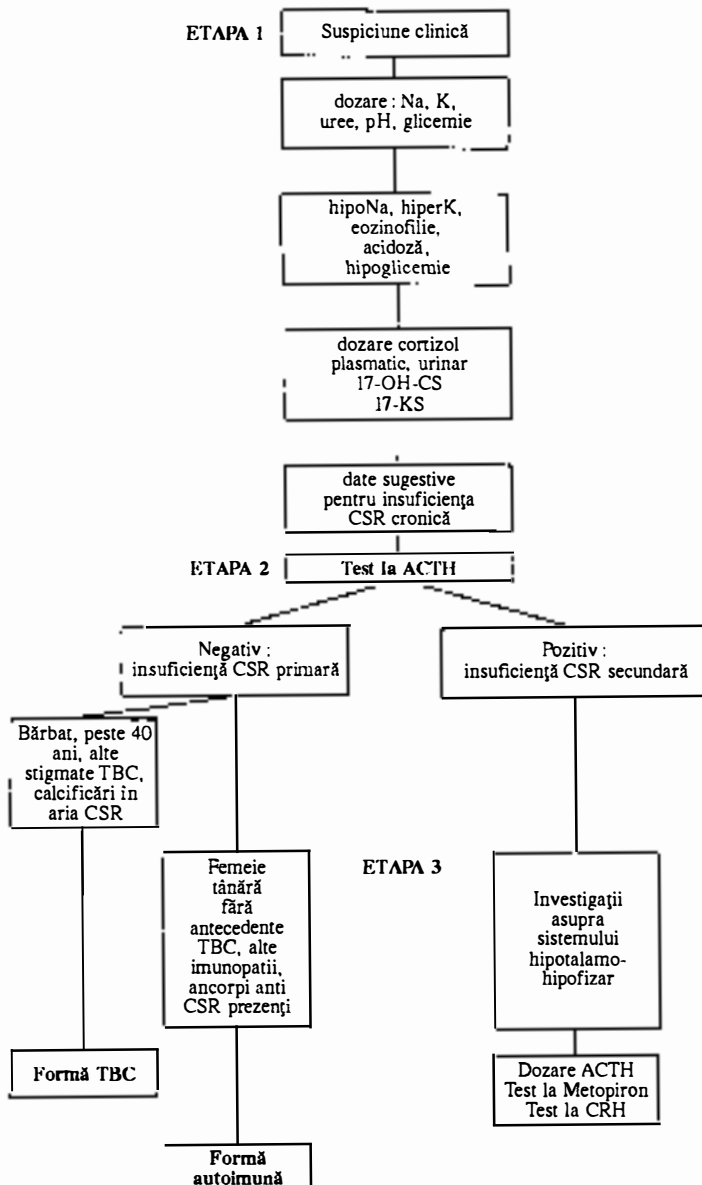


Figura 49. Algoritm de explorare a insuficienței suprarenale cronice

Tratamentul crizei addisoniene este prezentat în tabelul 21.

Tabelul 20. *Tratamentul crizei addisoniene*

1. Tratarea factorilor precipitanți.
2. Prelevarea în momentul abordării unei vene a probelor de sânge pentru determinări hormonale ulterioare, dacă este o criză inaugurală.
3. Corectarea hipovolemiei cu amestec de ser fiziologic adăugat cu glucoză 5 %, 3.000 ml/24 ore din care 1.000 ml în primele 3 ore.
4. Administrarea unui bolus de 100 mg hidrocortizon hemisuccinat apoi 100 mg la 6 ore în prima zi. Se reduce doza la 50 mg la 6 ore în ziua următoare și apoi în funcție de evoluție. Se trece la medicația orală, la 4-5 zile de la criză.
5. Se asociază mineralocorticoizi : 9 α -fluoro-hidrocortizon 0,1 mg-0,2 mg/zi, numai după ce doza de cortizon s-a redus la 50-60 mg/zi. În cazul în care evoluția nu este favorabilă, este de presupus persistența unui factor favorizant și doza de cortizon se menține la 200-400 mg pe toată durata acțiunii factorului respectiv.

Este recomandată purtarea unei brățări sau a unui carnet de identificare cu mențiunea bolii, a contraindicațiilor pentru orice manevră invazivă în absența unei pregătiri prealabile prin administrare de cortizon în doze mari și cu indicații asupra tratamentului care trebuie aplicat de urgență în caz de decompensare acută. Este bine ca bolnavul să poarte asupra sa o trusă de urgență care să conțină hemisuccinat și acetat de cortizon. În cazul în care bolnavul este surprins de decompensare sau are un accident, administrarea imediată a 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon intravenos poate asigura protecția pe timpul transportului până la spital.

Tabelul 21. *Produse utilizate în tratamentul insuficienței suprarenale cronice*

Scopul tratamentului	Tipul de produs (denumire chimică)	Denumirea comercială și conținutul de substanță activă
Substituția deficitului de cortizol	Cortizol-hidrocortizon	Cortef : 5, 10, 20 mg/cp, fiole de 20 și 50 mg/ml Hydrocortistab (Boots) : 20 mg/cp Hydrocortone (MSD) : 10, 20 mg/cp
	Hidrocortizon succinat sodic (uz parenteral în urgență)	Hidrocortizon hemisuccinat : 25 mg/fiolă i.v. Solu-Cortef : 100, 250, 500, 1.000 mg/fiolă, i.v., i.m. Efcortelan, Efcortisol (Glaxo) : 100 mg/fiolă
	Cortizon acetat	Cortizone acetat : 5, 10, 25 mg/cp Cortesyl (Roussel) : 25 mg/cp Cortistab (Boots) : 25 mg/cp Cortelan (Glaxo) : 25 mg/cp

	Prednison	Prednison : 5 mg/cp Decortisyl (Roussel) : 5 mg/cp Echivalențe de activitate glucocorticoidă : cortizol 20 mg = cortizon 20 mg = prednison 5 mg = dexametazon 0,75 mg
Substituția deficitului de mineralocorticoizi	9α-fluoro-hidrocortizon	Florinef (Squibb) : 0,1 mg/cp Astonin (Merck) : 0,1 mg/cp
Teste dinamice	ACTH, tetracosactin	Cortrosyn : 0,25 mg/fiolă Synacten (Ciba) : 0,250 mg, 1 mg/fiolă i.m.
Tratamente de perspectivă, în stare de experiment	DHEA transplant de suprarenale fetale transplant de celule suprarenale	DHEA - 50 mg/zi

Deoarece bolnavul este incapabil de un răspuns adecvat la stres, se indică precauții în cazul unor intervenții sau explorări invazive :

- pentru intervenții minore, un bolnav corect echilibrat nu impune precauții speciale ;
- pentru intervenții moderate sau explorări invazive, bolnavul se pregătește prin administrarea a 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon imediat înainte de procedură ;
- în cazul unei intervenții de amploare sub anestezie generală, se administrează 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon în momentul inducției, urmat de 100 mg la 8 ore în primele 24 de ore, apoi se reduce doza progresiv, în funcție de evoluție.

Supravegherea cazului presupune determinarea periodică a tensiunii arteriale, greutatea (eventualelor edeme), a regresiei melanomiei.

În insuficiența suprarenală secundară nu este necesar tratamentul cu mineralocorticoizi.

De reținut :

1. Insuficiența suprarenală cronică este o afecțiune relativ rară, de etiologie cel mai frecvent autoimună care poate apărea izolat sau în cadrul poliimunopatiilor endocrine.
2. Diagnosticul bolii se stabilește în context clinic prin existența cortizolului plasmatic scăzut și nestimulabil prin administrarea de ACTH.
3. Criza addisoniană este o urgență medicală, potențial letală. În cazul suspiciunii unei astfel de crize, bolnavul va primi 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon intravenos și va fi transportat la spital, unde se va continua terapia.
4. Subiectul cu insuficiență suprarenală cronică nu este în măsură să reziste la stres de orice natură ar fi, motiv pentru care, în perspectiva unei intervenții sau în cazul unei maladii intercurrente, subiectul va fi pregătit și susținut pe tot parcursul afecțiunii prin administrare de hidrocortizon.

Sindroamele adreno-genitale

Voichița Mogoș, Simona Mogoș

Sindroamele adreno-genitale (SAG), cunoscute și sub denumirea de hiperplazii congenitale ale suprarenalei, sunt tulburări genetic determinate în steroidogeneza suprarenală care afectează sexualizarea prenatală și/sau postnatală.

Programul de sexualizare prenatală cuprinde dezvoltarea gonadelor, a organelor genitale interne, a organelor genitale externe, a sexului neurohormonal și neurocomportamental.

Sexualizarea postnatală presupune achiziționarea identității de gen în copilărie, dezvoltarea organelor genitale și a caracterelor sexuale secundare (morfotip masculin sau feminin) la pubertate.

În funcție de gravitatea și momentul în care se relevă, anomaliile de steroidogeneză pot perturba sexualizarea în anumite etape sau pe toată durata acesteia.

Organele genitale externe se dezvoltă în perioada critică reprezentată de lunile a III-a și a IV-a de gestație.

Acestea evoluează de la un primordiu comun denumit sinus urogenital care cuprinde : tuberculul genital, două plice uretrale, mărginite de două plice genitale. La sexul masculin, sub influența testosteronului secretat de testiculul fetal, tuberculul genital devine gland, plicele uretrale fuzionează pe linia mediană și formează corpul penisului, iar plicele genitale fuzionează pentru a realiza scrotul.

La sexul feminin, în absența testosteronului, tuberculul genital rămâne puțin dezvoltat și va forma clitorisul, plicele uretrale nu fuzionează, ci formează labiile mici, iar plicele genitale vor forma labiile mari.

Dacă în perioada critică de dezvoltare a organelor genitale externe din sinusul urogenital embrionul genetic și gonadic de sex feminin este supus acțiunii unui exces de androgeni, va surveni o virilizare de intensitate variabilă a organelor genitale externe care vor prezenta la naștere un caracter ambiguu. Această situație se numește pseudohermafroditism feminin (sexul gonadei este feminin, iar organele genitale externe ambigue, intersexuate).

Dacă în perioada critică de sexualizare a organelor genitale externe embrionul de sex genetic masculin nu dispune de cantități optime de testosteron (tulburare de steroidogeneză) sau de receptori normali pentru testosteron, nu se produce virilizarea sau survine doar o virilizare incompletă a organelor genitale, care vor fi ambigue la naștere. Această eventualitate este denumită pseudohermafroditism masculin (sexul gonadei este masculin, iar organele genitale externe sunt feminine sau ambigue, intersexuate).

În clasificarea lui Prader există cinci grade de intersexualitate sau ambiguitate a organelor genitale externe :

Prader I : hipertrofie clitoridiană.

Prader II : hipertrofie clitoridiană și grad variabil de fuziune a labiilor mari.

Prader III : hipertrofie clitoridiană mai importantă, fuziune accentuată a labiilor mari dinspre posterior spre anterior și deschidere comună a vaginului și uretrei ca sinus urogenital.

Prader IV : hipertrofie clitoridiană importantă mimând un penis mai mic, fuziune completă a labiilor mari dinspre posterior spre anterior cu aspect scrotal, deschidere vaginală în uretră și deschidere uretrală la baza clitorisului.

Prader V: aspect masculin al organelor genitale externe, cu penis normal sau hipospadias, fuziune labială completă, deschidere uretrală în vârful sau pe fața ventrală a penisului. Nu există testicule în scrot. Aspectul Prader IV și mai ales V poate fi facil interpretat drept masculin.

Etiotopogenia sindroamelor adreno-genitale

Sunt defecte genetice autosomal recesive, cu expresie clinică variabilă a genelor care codifică enzime implicate în steroidogeneza suprarenală, iar pentru unele forme și în cea gonadală. Deoarece trăsătura fiziopatologică definitorie a tuturor sindroamelor este deficitul relativ sau grav de cortizol, care antrenează creșterea ACTH încă din cursul vieții intrauterine și hiperplazia corticosuprarenalelor, aceste sindroame se mai definesc și ca hiperplazii congenitale ale suprarenalei.

Se cunosc șase tipuri de sindrom adreno-genital I-VI, numerotate în ordinea frecvenței cu care apar. Unele tipuri prezintă o formă clasică, aparentă clinic la naștere prin intersexualitate de diferite grade și forme non-clasice sau cu debut tardiv aparente clinic rar în copilărie, dar mai ales la pubertate, când suprarenalele funcționează intens în cadrul adrenarhăi. Formele „criptice” au simptome fruste sau detectabile numai prin teste dinamice.

Fiziopatologia generală a sindroamelor adreno-genitale implică următoarele fenomene :

1. Defect enzimatic în steroidogeneză care afectează una dintre enzimele implicate în biosinteza cortizolului și, eventual, a altor steroizi la diferite nivele.
2. Defect de cortizol (frecvent încă de la debutul funcției suprarenalei, de la 8-10 săptămâni de gestație).
3. Exces de ACTH determinat de deficitul de cortizol.
4. Hiperplazia corticosuprarenalei și stimularea puternică a steroidogenezei în catenele de steroidogeneză care nu prezintă enzima afectată, cu creșterea concentrației plasmatice și a metaboliților urinari ai produșilor rezultați din căile de sinteză neafectate.
5. Stimularea sintezei și acumularea masivă de precursori din steroidogeneză situați imediat în amonte de enzima afectată, cu creșterea concentrației plasmatice a precursorilor și creșterea eliminărilor urinare a metaboliților respectivilor precursori.

Efectele asupra sexualizării genitale externe depind de enzima deficitară, de importanța deficitului enzimatic, de produșii rezultați din catenele integre hiperstimulate și de cei acumulați în amonte de blocul enzimatic, de sexul genetic și gonadic al copilului afectat.

Dacă defectul enzimatic nu afectează biosinteza de androgeni și aceasta este exagerat stimulată rezultă :

- la fătul de sex feminin : virilizarea organelor genitale externe de grade variabile (Prader I-V) cu pseudohermafroditism feminin ;
- la fătul de sex masculin : macrogenitosomie, dar nu intersexualitate.

Dacă defectul enzimatic se situează pe linia de sinteză a cortizolului și androgenilor, atunci este simultan afectată și steroidogeneza de la nivelul gonadei fetale și rezultă :

- la fătul de sex feminin : aspect normal al organelor genitale externe care nu necesită steroizi pentru dezvoltare ;
- la fătul de sex masculin : un deficit al sintezei de androstendion suprarenal și, respectiv, testosteron testicular care se va solda cu absența virilizării sau virilizarea incompletă a organelor genitale externe (Prader I-IV) și pseudohermafroditism masculin.

În copilărie nu se produc tulburări în formele fără exces de androgeni.

În formele asociate cu exces de androgeni, netratate, se produce pseudopubertatea precoce (debut la 5-6 ani).

Pseudopubertatea precoce este izosexuală la băieți cu virilizare somatică, dezvoltarea pilozității sexual-dependente, avans statural, dezvoltarea musculaturii după model masculin, închiderea precoce a cartilajelor de creștere, statură finală joasă.

La fete, pseudopubertatea precoce este heterosexuală, de tip masculin, cu dezvoltarea musculaturii, hirsutism, acnee, seboree, îngroșarea vocii, dar fără dezvoltarea glandelor mamare sau menstr. În toate formele în care se produce pseudopubertatea precoce există riscul fuziunii precoce a cartilajelor de creștere cu talie finală redusă la ambele sexe.

În formele în care deficitul enzimatic afectează sinteza de androgeni nu se produce pubertatea. Dacă fenotipul este feminin, cazurile prezintă impuberism și amenoree primară.

Tulburările metabolice rezultă ca urmare a deficitului de cortizol sau deficitului ori excesului de mineralocorticoizi, în funcție de locul enzimei afectate în catenele de steroidogeneză.

Dacă defectul enzimatic este sever și este situat pe linia sintezei de mineralocorticoizi, rezultă un deficit de sinteză a mineralocorticoizilor (aldosteron) în zona glomerulată și sindromul de „pierdere de sare” : hipernatriurie, hiponatremie, hiperkaliemie, acidoză.

Dacă enzima afectată nu face parte din lanțul biosintezei de mineralocorticoizi și respectiva direcție a sintezei este hiperstimulată sau dacă se acumulează precursori cu activitate mineralocorticoidă în amonte de enzima afectată, rezultă hipertensiune cu hipokaliemie și alcaloză.

Explorarea biologică a sindroamelor adreno-genitale evidențiază :

- deficitul produșilor de steroidogeneză situați dincolo, în aval de enzima afectată ;
- excesul produșilor de steroidogeneză rezultați la finalul catenei care nu conține enzima afectată și este excesiv stimulat prin ACTH și a metaboliților lor urinari ;
- administrarea de ACTH determină creșterea produșilor secretați de calea de steroidogeneză liberă și a precursorilor situați înainte de blocul enzimatic ;
- administrarea de dexametazon, glucocorticoid de sinteză cu acțiune de inhibare a ACTH, normalizează perfect tabloul biologic.

Descrierea principalelor forme etiopatogene ale sindromului adreno-genital (tabelul 22).

Tabelul 22. Datele clinice ale diferitelor forme de sindrom adreno-genital

Defect enzimatic	Aspect clinic la naștere		Evoluția formelor netratate în copilărie și la pubertate	
	Sex feminin	Sex masculin	Sex feminin	Sex masculin
Tip I 21-hidroxilaza Forma virilizantă pură, clasică Forma non-clasică Forma criptică	Pseudohermafroditism feminin Normal	Macrogenitosomie Normal	Pseudopubertate precoce heterosexuale Adrenarha precoce, amenoree primară, hirsutism, ovare polichistice Normal	Pseudopubertate precoce izosexuală Adrenarha precoce Normal
Tip II 21-hidroxilaza Forma virilizantă cu pierdere de sare	Pseudohermafroditism feminin și „pierdere de sare”	Macrogenitosomie și „pierdere de sare”	Pseudopubertate precoce heterosexuale	Pseudopubertate precoce izosexuală
Tip III 11-hidroxilaza Forma clasică Forma non-clasică	Pseudohermafroditism feminin Normal	Macrogenitosomie Normal	Pseudopubertate precoce heterosexuale și (+) HTA Adrenarha precoce, amenoree primară, hirsutism, ovare polichistice HTA	Pseudopubertate precoce izosexuală HTA Adrenarha precoce HTA
Tip IV 3 β -hidroxisteroid-dehidrogenaza Forma clasică Forma non-clasică	Pseudohermafroditism feminin clitoromegalie \pm „pierdere de sare” Normal	Pseudohermafroditism masculin, virilizare ușoară \pm „pierdere de sare” Normal	Virilizare pubertară discretă posibilă amenoree primară Virilizare discretă	Virilizare ușoară sau moderată, insuficientă pentru sexul masculin Normal
Tip V 17-hidroxilaza (17-20-liaza)	Normal	Pseudohermafroditism masculin, virilizare absentă sau incompletă	Amenoree primară + HTA	Fenotip feminin cu amenoree primară + HTA
Tip VI 20-22-desmolază	Normal + „pierdere de sare”	Pseudohermafroditism masculin fenotip feminin \pm „pierdere de sare”	Amenoree primară	Fenotip feminin cu amenoree primară

Pentru deficitul de 21-hidroxilază se practică determinarea *screening* a 17-OH-progesteronului la 48-72 de ore după naștere. Un nivel crescut al 17-OH-progesteronului necesită validare prin determinări multiple, mai ales pentru prematuri, și analiza genei CYP21. Până în prezent au fost investigați prin acest *screening* 7 milioane de nou-născuți, demonstrându-se că 10% dintre cei investigați sunt purtători ai deficitului de 21-hidroxilază.

Tipul I – defectul de 21-hidroxilază, forma de hiperplazie virilizantă simplă.

Locusul genei anormale este pe cromozomul 6. Defectul de 21-hidroxilază afectează în acest caz numai sinteza de cortizol, și nu pe aceea de mineralocorticoizi. Rezultă un deficit de cortizol, creșterea ACTH, acumularea de 17-OH-progesteron înainte de bloc și hipersecreție de androgeni, catena lor de sinteză fiind integră.

Forma clasică determină virilizarea prenatală a feților de sex feminin, cu pseudohermafroditism feminin, fără pierdere de sare. Dacă maladia progresează, la ambele sexe se produce pseudopubertatea precoce, izosexuală la băieți, heterosexuale la fete.

Forma non-clasică (ușoară, cu debut tardiv) se manifestă la fete prin avans statural, acnee, seboree, hirsutism și ovare polichistice, cu amenoree primară. Forma non-clasică se poate manifesta la băieți prin avans statural.

Forma criptică reprezintă varianta asimptomatică a formei cu relevare tardivă.

Tipul II – defectul de 21-hidroxilază cu virilizare și pierdere de sare. În această formă este afectată și sinteza de aldosteron. Este o formă întotdeauna severă, clasică, ce produce o virilizare prenatală importantă la fete și sindromul de pierdere de sare. Acesta se manifestă la naștere prin deshidratare, hiponatremie, hiperkaliemie și acidoză. Afecțiunea este de fapt o insuficiență suprarenală severă care, netratată, determină decesul. Dacă este tratată, copilul nu progresează către pseudopubertate precoce.

Defectul enzimatic este cantitativ mai important, dar privește același cod genetic al enzimei de pe cromozomul 6.

Frecvența deficitului de 21-hidroxilază, forma clasică cu pierdere de sare, este de 1/10.000-1/14.000 nou-născuți. Incidența heterozigoților este de 1/460. Incidența formelor ușoare non-clasice este de 1/1.000. În anumite arii, incidența este deosebit de mare: 1/280 dintre eschimoșii din Alaska au forma clasică, cu pierdere de sare. Incidența formelor non-clasice este mare la anumite grupuri etnice: evrei așkenazi (1/27), hispanici (1/53), italici, iugoslavi. Forma non-clasică este probabil responsabilă de 9% dintre hirsutismele de la femei și de 6% dintre cazurile de pubarhă prematură.

Diagnosticul se stabilește pe baza nivelului crescut de 17-OH-progesteron și metabolitului urinar al acestuia: complexul pregnandiol/pregnantriol (CPG), a androstendionului plasmatic și a 17-KS crescuți în urină (tabelul 24).

Administrarea de ACTH exagerează manifestările biochimice.

Administrarea de dexametazon normalizează valorile tuturor parametrilor menționați.

Tipul III – deficitul de 11 β -hidroxilază (hiperplazie virilizantă cu hipertensiune) reprezintă 5-8% din sindroamele adreno-genitale și are o incidență de 1/100.000 de nou-născuți. Există două gene care codifică 11-hidroxilaza pe cromozomul 8. Una codifică 11-hidroxilaza ACTH-dependență din zona fasciculată și alta 11-hidroxilaza din zona glomerulată, care este ACTH-independentă.

Defectul enzimei produce: deficit de cortizol, exces de ACTH, stimularea sintezei de androgeni care nu necesită 11-hidroxilază și stimularea sintezei de 11-deoxicortizol și

11-deoxicorticosteron pe calea accesorie din zona fasciculată hiperplazică. 11 deoxicorticosteronul (DOC) produce hipertensiune cu hipokaliemie, iar androgenii, virilizare pre- și postnatală.

Diagnosticul se stabilește pe următoarele elemente :

- 17-OH-progesteron, 11-deoxicortizol crescut, complexul pregnandioli/pregnantrioli (CPG) crescut în urină ;
- androstendion și 17-KS urinari crescuți.

Tabloul se accentuează la administrarea de ACTH și se normalizează la dexametazon.

Defectul are forma clasică, cu manifestările menționate, și forma non-clasică, cu virilizare pubertară, hipertensiune, amenoree primară și ovare polichistice.

Tipul IV – deficitul de 3β -hidroxisteroid-dehidrogenază este localizat pe brațul scurt al cromozomului 1. Determină deficit de cortizol, androstendion, testosteron, mineralocorticoizi și exces de DHEA, un androgen cu o foarte redusă capacitate de virilizare. Rezultă sindromul de pierdere de sare, o foarte ușoară virilizare la fete, absența virilizării cu pseudohermafroditism masculin la băieți. Există forme non-clasice fără pierdere de sare.

Tipul V – defectul de 17-hidroxilază. Gena responsabilă se situează pe cromozomul 10. Nu este posibilă producția de androgeni în corticosuprarenală și gonade. Băieții prezintă aspect genital feminin sau intersexuat, pseudohermafroditism masculin, fetele se nasc cu morfologie genitală normală.

Pubertatea nu se produce la ambele sexe. Majoritatea subiecților se prezintă fenotipic ca femei cu amenoree primară. Secreția de mineralocorticoizi este stimulată, generând hipertensiune cu hipokaliemie.

Tipul VI – defectul proteinei StAR (hiperplazia lipoidică a suprarenalei). Gena care codifică enzima se situează pe cromozomul 15 q23-24. Întreaga steroidogeneză din suprarenale și gonade este compromisă, iar suprarenalele sunt hiperplazice și cu celulele „sufocate” de depozite de colesterol. La ambele sexe există un sindrom grav de pierdere de sare. Feții XY prezintă pseudohermafroditism masculin (practic, toți subiecții prezintă la naștere fenotip genital feminin, independent de sexul genetic). Dacă subiecții supraviețuiesc, evoluează spre infantilism genital cu amenoree primară hipergonadotropă. Există forme non-clasice, parțiale, cu conservarea steroidogenezei ovariene și pubertate la fete.

Complicațiile sindromului adreno-genital netratat sau incorect tratat :

1. Fuziunea precoce a cartilajelor de creștere cu compromiterea taliei finale.
2. Pseudopubertate precoce heterosexuale la fete, cu acnee, hirsutism, clitoromegalie, amenoree primară, ovare polichistice și infertilitate.
3. Pseudopubertate precoce la băieți.
4. Dezvoltarea de mase testiculare de țesut suprarenal ectopic, care trebuie detectate sistematic prin ultrasonografie.
5. Avans important de vârstă osoasă cu declanșarea pubertății precoce adevărate care impune ulterior tratament specific cu analogi agoniști de Gn-RH (Dipherelin : 3,75 mg la 28 de zile).

6. Supradozarea de glucocorticoizi, utilizarea de dexametazon, și nu de cortizol în copilărie determină compromiterea taliei finale.

Tratamentul sindroamelor adreno-genitale

Obiectivele tratamentului sunt :

1. Substituția deficitului de glucocorticoizi și inhibarea ACTH pentru reducerea excesului de androgeni suprarenali.
2. Substituția deficitului de mineralocorticoizi în formele cu „pierdere de sare”.
3. Profilaxia complicațiilor persistenței unei secreții inadecvate de androgeni, în particular a avansului vârstei osoase.
4. Profilaxia complicațiilor emoționale legate de asumarea identității de gen și de rol sexual legate de intersexualitate.

Substituția deficitului de glucocorticoizi și inhibiția ACTH se realizează cu glucocorticoizi naturali : hidrocortizon (cortizol) sau cortizon. Rata producției adrenale de cortizol este de 7-12 mg/m²/zi. Doza recomandată oscilează între 12-20 mg/m²/zi. La nou-născut, suprafața corporală este de aproximativ 0,25 m².

În situații de stres, maladii intercurrente, se administrează hidrocortizon injectabil intravenos (Solu-Cortef) : 40 mg sub 4 ani și 100 mg peste 4 ani.

La adulți, inhibiția ACTH se poate realiza cu dexametazon : 0,5 mg/zi. Administrarea dozei seara, cât mai târziu, crește capacitatea supresivă pentru ACTH.

Substituția deficitului de mineralocorticoizi se realizează cu 9 α -fluoro-hidrocortizon, 0,1 mg/zi, până la 0,2-0,3 mg/zi, deoarece la copii rata producției de aldosteron este mai mare decât la adulți.

În cazul în care terapia cu cortizon nu exercită un efect supresiv suficient asupra secreției de androgeni și vârsta osoasă continuă să avanseze, se pot administra blocanți ai receptorilor de androgeni la nivel de receptor : acetat de cyproteron – Androcur (Schering) 50 mg/cp sau flutamida – Eulexin (Schering) 125 mg/cp, Fugerel (Essex Pharma) 250 mg/cp. Pentru inhibiția aromatizării androgenilor în estrogeni cu efect stimulator asupra creșterii osoase, s-a tentat testolactona : Teslac 50 mg/cp.

Pentru ameliorarea ratei de creștere se pot administra analogi agoniști de Gn-RH în vederea evitării declanșării pubertății în asociere cu hormon de creștere recombinant.

Profilaxia complicațiilor legate de asumarea identității de gen se efectuează prin corectarea intersexualității organelor genitale înainte de vârsta de trei ani și educația adecvată în familie.

Monitorizarea tratamentului sindromului adreno-genital se realizează prin :

1. Determinarea periodică a ritmului de creștere și a vârstei osoase.
2. Determinarea periodică a 17-OH-progesteronului plasmatic, a androstendionului și testosteronului care trebuie menținute la limita inferioară. Încercarea de a menține o supresie completă a 17-OH-progesteronului poate impune doze prea mari de glucocorticoizi, cu manifestări de hipercortizolism și încetinirea ratei de creștere.

Detectarea heterozigoților purtători pentru deficitul de 21-hidroxilază se efectuează prin determinarea 17-OH-progesteronului după stimulare cu ACTH și compararea rezultatului

cu standardele deja stabilite (nomogramele New). În prezent, detectarea heterozigoilor se face cu mai multă precizie prin analiza directă a ADN-ului.

Detectarea prenatală a feilor afectați homozigoți la 9 săptămâni de gestație, înainte de a se realiza virilizarea organelor genitale externe, se efectuează prin analiză moleculară a genotipului (ADN), pe celule obținute prin biopsia de trofoblast. Dacă fătul este de sex feminin și homozigot pentru deficitul de 21-hidroxilază, se administrează mamei dexametazon, care traversează placenta, inhibă ACTH-ul și excesul de androgeni suprarenali. Dacă fătul este de sex masculin, nu este necesar tratamentul prenatal.

Descoperirea feilor afectați se poate realiza mai târziu în cursul sarcinii prin dozarea 17-OH-progesteronului în lichidul amniotic, dar această analiză este tardivă și nu permite prevenirea intersexualității, ci doar instituirea imediat postnatală a terapiei.

Recomandări asupra conduitei în hiperplazia congenitală a suprarenalei care rezultă din „Declarația de consens asupra deficitului de 21-hidroxilază a Societății de Pediatrie Lawson Wilkins și a Societății Europene de Endocrinologie Pediatrică – Joint LWPES/ESPE CAH Working Group Consensus Statement on 21-hydroxylasis.

1. Orice nou-născut cu intersexualitate trebuie investigat pentru un potențial deficit de 21-hidroxilază.
2. Investigarea trebuie să cuprindă un istoric complet, examen fizic, ultrasonografia organelor genitale interne și a suprarenalelor, determinarea cariotipului sau hibridizare „in situ” pentru cromozomii sexuali, determinarea 17-OH-progesteronului (seriată pentru prematuri).
3. Determinarea 17-OH-progesteronului pentru *screening* se face prin recoltare la 48-72 de ore de la naștere. În cazurile de 17-OH-progesteron crescut se practică determinări seriate, mai ales la prematuri. Forma non-clasică se detectează prin investigarea nivelului 17-OH-progesteronului înainte și după 60 de minute de la administrarea de ACTH.
4. *Screening*-ul este necesar pentru identificarea afecțiunii la ambele sexe, prevenirea mortalității, morbidității și prevenirea problemelor emoționale datorate dificultăților de dezvoltare a identității de gen.
5. Hidrocortizonul reprezintă glucocorticoidul optim pentru CAH. În doză de 25 mg/m² sau mai frecvent de 10-15 mg/m²/zi va fi divizat în trei prize. Supradozarea poate determina tulburări de creștere, obezitate, aspect cushingoid. Glucocorticoizii cu acțiune prelungită, prednisonul (2-4 mg/m²/zi) sau dexametazonul (0,25-0,375 ng/m²/zi) pot înlocui hidrocortizonul către sfârșitul perioadei de creștere. Doza de mineralocorticoizi va fi de 0,05-0,300 mg imediat după naștere, apoi ajustată în funcție de activitatea reninei plasmatice și ionogramă.
6. Tratatamentul chirurgical de corectare a intersexualității se face la 2-6 luni și urmărește: aspectul compatibil cu genul subiectului, conservarea pentru viitor a funcțiilor urinară, sexuală și reproductivă optime. Prezervarea clitorisului este absolut necesară. Intervenția de corecție clitoridiană și labială se va face într-un singur timp operator. Nu se efectuează alte intervenții între 2 luni și pubertate când se efectuează corecția vaginală. Între intervenții se vor evita cât mai mult posibil examinările frecvente. Se va evita fotografierea sau prezentarea subiecților. Examenul genital este necesar atunci când există perspectiva debutului în activitatea sexuală.
7. Decizia pentru creșterea și educarea copilului conform unui anumit sex depinde de mediul sociocultural al acestuia.

8. Monitorizarea tratamentului se face prin determinarea 17-OH-progesteronului, androstendionului și/sau testosteronului și activității reninei plasmatice.
9. În condiții de stres se administrează pentru copiii mici care iau medicație de 2-3 ori doza de întreținere pe cale rectală, pentru cei de 3 ani 50 mg hidrocortizon în bolus, apoi se trece la 25 mg/zi, între 3 și 12 ani 50 mg/în bolus apoi 50 mg pe zi, pentru adolescenți 100 mg în bolus apoi 100 mg/zi.
10. Tratamentul cu glucocorticoizi trebuie menținut și la bărbații adulți, pentru conservarea fertilității, reducerea riscului de dezvoltare a maselor de țesut suprarenal în gonade, mase care se rezecă dacă nu răspund la tratamentul supresiv.
11. Ca terapii experimentale s-au încercat: adrenalectomia bilaterală, antagoniști ai CRH.

Diagnosticul și tratamentul prenatal al hiperplaziei congenitale a suprarenalei :

1. Aplicarea tratamentului prenatal trebuie precedată de genotiparea părinților și a probantului, de biopsia de vilozitate chorială pentru stabilirea cariotipului fătului sau determinarea prin PCR a cromozomului Y (dacă fătul este de sex masculin, nu se impune tratament). Determinarea *real-time* PCR a zonei SRY în sânge permite stabilirea sexului copilului și evită tratamentul la mame purtătoare de feți de sex masculin.
2. Inițierea tratamentului prenatal impune consimțământul informat al părinților.
3. Criteriile de includere a mamei în tratamentul prenatal sunt : existența unui probant sau a unei rude de gradul I care au fost afectați, accesul la investigații rapide și fidele, ideea că tatăl probantului este și tatăl fătului, familia nu are în vedere avortul, se așteaptă o complianță suficientă.
4. Tratamentul se efectuează cu 20 μ g/kg corp în trei doze, se începe din momentul confirmării sarcinii, dar nu mai târziu de 9 săptămâni de gestație. Tratamentul se întrerupe la mamele care au feți de sex masculin sau de sex feminin, dar neafecți. Monitorizarea tratamentului cu glucocorticoizi la mamă se face prin determinarea greutății, tensiunii arteriale, glicozuriei, Hb1c, cortizol plasmatic, a DHEA-sulfat și estriolului. Tratamentul poate produce creșterea în greutate a mamei, accentuarea vergeturilor de sarcină, edeme, dar nu determină hipertensiune sau diabet gestațional.
5. Acesta ameliorează intersexualitatea la toate fetele a căror mame sunt tratate și o elimină în 85% dintre cazuri.

Tabelul 23. Frecvența, genetica, manifestările biochimice și tratamentul sindroamelor adreno-genitale

Defect enzimatic	Frecvența	Lecția enzimelor	Produsul situații „în amonte de bloc” care sunt crescuți în condiții bazale, cresc la ACTH și se normalizează la dexametazon		Alte determinări	Tratament
			În sânge	În urină		
<i>Tip I</i> 21-hidroxilaza Forma virilizantă pură, clasică	1/5.000 – 1/20.000 Mai frecventă la anumite grupuri etnice	6p.21.3	17-OH-progesteron, DHEA, androstendion	complexul CPG 17-KS	ACTH crescut ARP crescută	Cortizon Corecție plastică a OGE până la 3 ani
Forma non-clasică Forma criptică	1/1.000	6p.21.3	17-OH-progesteron, DHEA, androstendion 17-OH-progesteron	complexul CPG 17-KS		Cortizon DXM
<i>Tip II</i> 21-hidroxilaza Forma virilizantă cu pierdere de sare	1/10.000 Frecventă la anumite grupuri etnice	6p.21.3	17-OH-progesteron, DHEA, androstendion	complexul CPG 17-KS	ACTH crescut ARP crescută	Cortizon sau DXM 9α-fluoro-hidrocortizon Corecție plastică a OGE până la 3 ani
<i>Tip III</i> 11-hidroxilaza Forma clasică	1/100.000	8q 21-22	17-OH DHEA, androstendion	complexul CPG 17-KS	ACTH crescut ARP scăzută	Cortizon sau DXM Corecție plastică a OGE până la 3 ani
Forma non-clasică		8q 21-22	DOC			DXM
<i>Tip IV</i> 3 β -hidroxisteroid-dehidrogenaza Forma clasică Forma non-clasică	1/100.000 rară	1p 11-18	pregnenolon, 17-OH-pregnenolon, DHEA	17-KS	ACTH crescut ARP crescută	Cortizon sau DXM 9α-fluoro-hidrocortizon Corecție plastică a OGE până la 3 ani la sexul masculin, la pubertate estrogeni și progesteron

<i>Tip V</i> 17-hidroxilaza	rară 120 de cazuri	10	DOC 18-OH-DOC	DOC	ACTH crescut ARP scăzută FSH și LH crescuți de la pubertate	Cortizon sau DXM 9α- fluoro-hidrocortizon Corecție plastică a OGE până la 3 ani la sexul masculin, la pubertate estrogeni și progesteron
<i>Tip VI</i> 20-22-desmolază	foarte rară	15q 23-24	Nu se detectează steroizi în sânge	Nu se detectează steroizi în urină	ACTH crescut ARP crescută	Cortizon sau DXM 9α- fluorohidrocortizon, la pubertate estrogeni și progesteron

De reținut :

Sindroamele adreno-genitale (hiperplaziile congenitale ale suprarenalei) reprezintă cea mai frecventă cauză de intersexualitate.

La orice nou-născut cu intersexualitate se va determina 17-OH-progesteronul, DHEA sulfatul și androstendionul (dacă nu s-a efectuat deja determinarea 17-OH-progesteronului prin *screening*).

Medicul de medicină generală care urmărește cel mai frecvent copiii cu sindrom adreno-genital trebuie să le monitorizeze dezvoltarea somatică și sexuală, să moduleze dozele de gluco- și mineralocorticoizi în funcție de creștere și să trateze prompt orice afecțiune intercurrentă care poate reprezenta un risc de decompensare.

Sindromul Cushing

Carmen Vulpoi, Delia Ciobanu

Date importante

- 1912 – Harvey Cushing descrie pentru prima dată sindromul datorat excesului de glucocorticoizi.
- 1932 – Cushing prezintă un adenom hipofizar bazofil cu hiperplazie adrenală bilaterală și sugerează drept cauză a bolii activitatea excesivă a hipofizei. Maladia primește numele de „boala Cushing”.
- 1962 – C.K. Meador *et al.* demonstrează existența producerii ectopice de ACTH (prima relatare a unui sindrom Cushing asociat cu o tumoră neuroendocrină datează din 1928).

Definiție

Sindromul Cushing reprezintă expresia clinică a excesului cronic de glucocorticoizi, indiferent de cauză.

Sindromul Cushing poate fi *exogen* (prin administrare de glucocorticoizi sau ACTH) sau *endogen*, ca urmare a unei anormalități funcționale a corticosuprarenalelor (*adenom* sau *carcinom*), a *hipofizei* – cu hipersecreție de ACTH (*boală Cushing*) sau a secreției de ACTH de la nivelul unei tumori non-hipofizare (*sindrom de ACTH ectopic*).

Clasificare. Etiopatogenie

Clasic, sindroamele Cushing sunt clasificate în *ACTH-dependente* și *ACTH-independente* (tabelul 24). O a treia categorie este reprezentată de pseudo-Cushing (depresie, alcoolism, obezitate).

Tabelul 24. Clasificarea sindroamelor Cushing

	Prevalența	Incidența (%)	
	(la 1 mil. persoane/an)	Adult	Copil
<i>ACTH dependente</i>			
Hipofizar (boala Cushing)	1,2-1,7	70	35
Ectopic		15	–
Secreție de ACTH			
Secreție de CRH			
Hiperplazie bilaterală macronodulară			
Iatrogen (tratament cu ACTH)			
<i>ACTH independente</i>			
Adenom corticosuprarenalian	0,6	9	51
Carcinom corticosuprarenalian	0,2	8	14
Hiperplazie bilaterală hiperpigmentată și sindrom Carney			
Sindrom McCune Albright			
Expresie aberantă a unui receptor (GIP, IL-1 β)			
Iatrogen (tratament cu glucocorticoizi)			

Sindromul Cushing endogen

I. ACTH-dependent

1. Boala Cushing :

- cea mai frecventă formă a sindromului (aproximativ 70% dintre cazuri) ;
- mai frecventă la femei (raportul femei/bărbați = 5/1) ;
- vârsta medie a stabilirii diagnosticului este 20-40 ani.

Tipuri de leziuni :

- a) *adenoame corticotrope* (adenoame hipofizare secretante de ACTH):
 - prezente în 90% dintre cazurile cu boală Cushing.
- b) *hiperplazie* - foarte rară, urmare a unei stimulări excesive a hipofizei anterioare de către CRH.

Patogenie :

- dezvoltate cel mai probabil prin proliferarea spontană a unei clone celulare unice ;
- hipersecreția consecutivă de ACTH și cortizol duce la disfuncție hipotalamică (fapt demonstrat de reluarea funcției normale după îndepărtarea tumorii).

Caracteristicile adenoamelor :

- microadenom în majoritatea cazurilor (80-90%) - diametru < 10 mm (cca 50% dintre ele au diametrul de 5-10 mm, 40% de 2-5 mm, iar 10% în jur de 1 mm) ;
- rareori macroadenoame (în mod obișnuit invazive), rareori tumori maligne.

Aspect anatomopatologic

Hipofizar - adenom : localizat în hipofiza anterioară, de obicei la periferie ; înconjurat de un inel de celule normale comprimate (pseudocapsulă). Alcătuit din celule bazofile cu bogate granulații care conțin (imunohistochimic) ACTH, β -LPH, β -endorfine.

Suprarenalian - hiperplazie : datorată hipersecreției continue de ACTH. În unele cazuri, suprarenalele pot suferi o transformare macronodulară cu autonomizare parțială a secreției.

2. Sindromul de ACTH ectopic :

- 15% dintre cazuri, dar frecvența sa este probabil subestimată ;
- mai frecvent la bărbați (raportul bărbați/femei = 3/1) ;
- vârsta diagnosticului este 40-60 ani ;
- secreția ectopică de ACTH apare în puține tipuri de tumori : carcinom pulmonar cu celule mici (50% dintre cazuri), timom, tumori pancreatice, carcinoid (pulmonar, digestiv, ovarian), carcinom tiroidian medular, feocromocitom.

3. Sindromul de CRH ectopic :

- foarte rar ($< 1\%$ dintre cazuri) ;
- secreția apare în special în tumori carcinoide ;
- similar sindromului de ACTH ectopic, cu excepția hiperplaziei celulelor corticotrope, determinată de excesul de CRH. Testul de supresie cu glucocorticoizi în doză mare este pozitiv, dar uneori poate fi negativ (atunci când coexistă cu secreția de ACTH) ;
- ca și în boala Cushing, suprarenalele sunt hiperplazice.

II. ACTH-independent

Sindromul Cushing independent de ACTH (15-20% din totalul hipercortizolismelor) este consecința unei *secreții autonome* de glucocorticoizi de la nivelul corticosuprarenalelor.

1. Adenom corticosuprarenal:

- cca 10% dintre hipercortizolisme;
- patogenie neclară – ar putea fi rezultatul expresiei inadecvate a receptorilor cuplați cu proteina G. Tumorile sunt monoclonale;
- tumora este încapsulată, cu diametru de 1-6 cm, și cântărește 10-70 g. Histologic predomină celulele din zona fasciculată.

2. Carcinom corticosuprarenal:

- sub 10% din totalul hipercortizolismelor;
- vârsta medie a diagnosticului este 38 de ani;
- tumora este încapsulată, foarte bine vascularizată, de dimensiuni mari (cântărește peste 100 g, putând ajunge și la o greutate de câteva kilograme). Invazia capsulară sau vasculară este predictivă pentru comportamentul malign. Invadează structurile de vecinătate (rinichi, ficat) și metastazează hematogen (ficat, plămân).

3. Hiperplazia micronodulară bilaterală – complex Carney:

- foarte rară (1% dintre cazuri);
- 50% dintre pacienți – debut sub 30 de ani, durata medie a simptomelor înaintea diagnosticului fiind de un an;
- 50% dintre pacienți – forma familială (sindromul Carney), autosomal dominantă, care asociază pete pigmentare lentiginoase și nevi albaștri pe față, gât și trunchi, mixoame (cutanate, mamare, atriale), alte tumori benigne sau maligne;
- patogenie – mutație inactivatoare a *PRKARIA* (subunitate regulatoare a *PKA*)

4. Hiperplazia macronodulară bilaterală:

- excepțională (< 1%);
- patogenie neclară – probabil dezvoltare de noduli autonomi la un pacient cu hiperplazie secundară hipersecreției de ACTH;
- tumori benigne, cu hiperplazia, și nu hipoplazia țesutului extranodular.

5. Hiperreactivitatea la cortizol:

- extrem de rară;
- sindrom Cushing în prezența unor valori normale ale cortizolului.

Sindromul Cushing iatrogen (exogen)

1. Tratament cu ACTH (prin stimulare cronică a suprarenalei):

- clinic similar cu excesul endogen de ACTH;
- ACTH-ul comercial este contaminat cu α -MSH (care nu e crescut în sindromul Cushing endogen). Pot apărea și anticorpi anti-ACTH.

2. Tratament cu glucocorticoizi :

- tabloul clinic este dominat de semnele de hipercortizolism.

Fiziopatologie

A. Caracteristicile secreției sunt sumarizate în figura 50.

B. Consecințele hipersecreției hormonale.

1. Excesul de glucocorticoizi :

- efecte metabolice ;
- metabolism proteic : efect catabolic (stimulează proteoliza) ; antianabolic (inhibă sinteza proteică) ;
- metabolism lipidic : lipolitic, mobilizarea lipidelor din depozite, redistribuția grăsimilor (efect contracarat de insulină, în funcție de receptorii acestora : numeroși la nivelul feței și al trunchiului – predomină efectul insulinei ; concentrație scăzută la nivelul membrelor – predomină efectul glucocorticoizilor) ;
- metabolism glucidic : hiperglicemiant (cresc gluconeogeneza și eliberarea glucozei din ficat ; scad utilizarea periferică a glucozei).

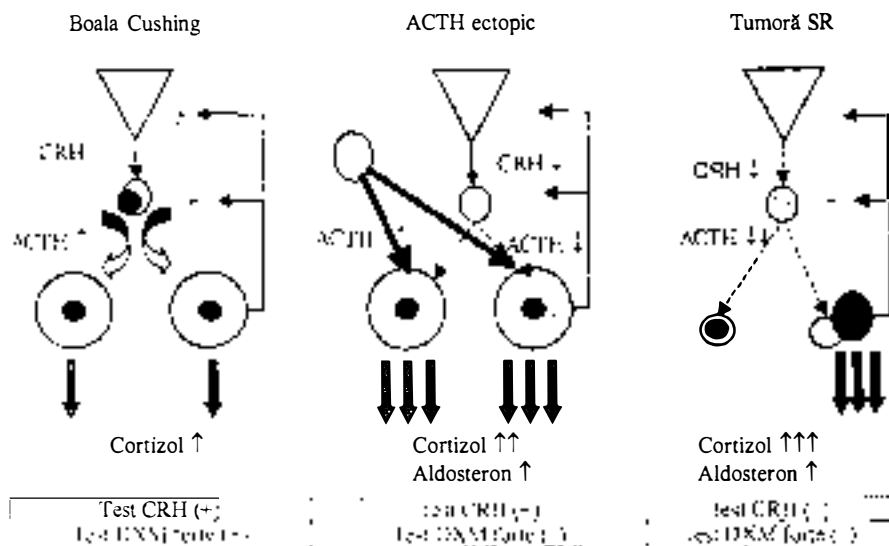


Figura 50. Particularitățile secreției în principalele tipuri de sindrom Cushing endogen

- efecte generale (consecințe ale efectelor metabolice) ;
- obezitate facio-tronculară (catabolism protidic și lipidic la nivelul membrelor, neantagonizat de insulină) ;
- tegumente – subțiere, apariția striurilor, cicatrizare dificilă (atrofia epidermului și a țesutului conjunctiv subiacent – pierdere de collagen, degradarea elastinei, liză proteică) ;

- mușchi – topirea maselor musculare, astenie musculară ;
- vase – fragilitate vasculară (pierderea cimentului intercelular) ;
- os – osteoporoză (topirea matricei osoase, creșterea resorbției osoase, scăderea absorbției de calciu la nivel intestinal datorată efectului antivitamină D al glucocorticoizilor) ;
- ochi – cataractă precoce (încărcare cu cortizol), glaucom (scade circulația umorii apoase) ;
- SNC – euforie, insomnie, psihoze maniaco-depresive (efect direct) ;
- creștere – inhibată (acțiune directă asupra cartilajelor osoase, inhibare nespecifică a GH și IGF-1, catabolism proteic).

2. *Excesul de androgeni :*

- efect anabolic proteic – când sunt în cantitate mare, pot contracara efectele cortizolului ;
- efect virilizant – acnee, seboare, alopecie difuză, hirsutism la femei ;
- inhibare gonadotropă (la care se adaugă și inhibarea nespecifică exercitată de cortizol) – amenoree la femei, tulburări de dinamică sexuală la bărbați.

3. *Excesul de mineralocorticoizi (la care se adaugă și efectele mineralocorticoide ale cortizolului) :*

- HTA secundară, cu activitatea reninei plasmatice scăzută ;
- hipokaliemie.

4. *Excesul de ACTH* – când valorile ACTH sunt mult crescute, apare hiperpigmentarea. Efectele metabolice ale ACTH sunt puțin semnificative clinic și se suprapun în parte cu ale cortizolului.

Tablou clinic

Sindromul Cushing este frecvent evocat în practica medicală de o asociere sugestivă de simptome (tabelul 25). Specificitatea lor este diferită – obezitatea, hipertensiunea și hirsutismul se pot întâlni împreună în diverse situații clinice, în vreme ce asocierea lor cu alte semne clinice mai specifice cum ar fi echimozele, amiotrofia, osteoporoza cresc gradul de probabilitate a existenței unui hipercortizolism.

Obezitatea – manifestarea clinică cea mai comună (94% dintre cazuri) ;

- localizare facio-tronculară („facies în lună plină”, aspect caricatural de „portocală pe două bețe”, prezent la 3/4 dintre pacienți), fose supraclaviculare, dorsocervical („bosă de bizon”, rece la palpare). De multe ori, câștigul în greutate nu este mai mare de 3-4 kg, dar distribuția este caracteristică ;
- la copii, obezitatea este de obicei generalizată și se asociază cu încetinirea creșterii liniare.

Tabelul 25. Caracteristici clinice ale sindromului Cushing

Aspecte clinice	Frecvență (%)
Obezitate	94
Pleoră facială	84
Hirsutism	82
Tulburări menstruale	76
Hipertensiune	72
Astenie musculară	58
Dureri lombare	58
Striuri purpurice	52
Simptome psihice	40
Echimoze	36
Insuficiență cardiacă congestivă	22
Litiază renală	16
Poliurie/Polidipsie	10
Hiperpigmentație	6

Modificări cutanate – frecvente, prezența lor ar trebui să atragă atenția asupra unui posibil hiperkortizolism :

- subțiere tegumentară, cu aspect transparent, pleoră facială ;
- cicatrizare dificilă ; subfuziuni, echimoze apărute la traumatisme minime ;
- striuri purpurice (caracteristice, apar în 50-70 % dintre cazuri), mai mari decât cele de creștere sau de sarcină (frecvent lățime > 1 cm), localizate predominant abdominal și pe flancuri (aspect „în flacăra”). Apar mai frecvent la tineri ;
- frecvente infecții fungice cutaneo-mucoase (onicomicoză, candidoză bucală) ;
- hiperpigmentare – rară în boala Cushing, frecventă în sindromul de ACTH ectopic.

Hirsutism – prezent la 80 % dintre femei, se datorează hipersecreției androgenice :

- localizare predominant (dar nu exclusiv) facială. Se asociază cu acnee, hiperseboree.

Manifestări musculare – prezente în cca 60 % dintre cazuri :

- amiotrofie, scăderea forței musculare (mai intens proximal și la membrele inferioare) ;
- pot fi evidențiate prin semnul taburetelui.

Osteoporoza – prezentă la mai mult de 50 % dintre cazuri :

- asociată cu sindrom algic, fracturi patologice, tasări vertebrale.

Manifestări cardiovasculare :

- hipertensiunea arterială – element caracteristic al sindromului Cushing (75 % dintre pacienți) ; sistolo-diastolică, valori medii, în general bine tolerată, contribuie însemnat la morbiditatea sindromului ;

- insuficiența cardiacă – persoane peste 40 de ani. Reflectă durata și severitatea evoluției bolii.

Disfuncții gonadice – frecvente, datorate excesului de androgeni (la femei) și de cortizol (mai ales la bărbați) :

- femei – amenoree, asociată de obicei cu infertilitate ;
- bărbați – scăderea libidoului, tulburări de dinamică sexuală.

Manifestări renale :

- litiază renală – secundară calciuriei induse de glucocorticoizi ;
- sindrom poliuro-polidipsic – asociat glicozuriei sau hipercalciuriei.

Manifestări digestive :

- ulcerul gastric este mai frecvent decât la populația generală.

Manifestări neurologice și psihiatrice :

- manifestări radiculare – datorate compresiunilor vertebrale ;
- modificări psihice (40% dintre cazuri) – iritabilitate, tulburări de memorie și de concentrare, anxietate, insomnie, euforie, sindrom maniaco-depresiv. Manifestările psihice severe apar în puține cazuri. Unii pacienți prezintă tentative de sinucidere.

Particularități în funcție de etiologie

1. *Boala Cushing* – simptomatologia este determinată de excesul de cortizol, la care se adaugă și un exces androgenic. Valorile ACTH și β LPH de obicei nu sunt suficiente pentru a determina hiperpigmentația.
2. *ACTH ectopic* – excesul de ACTH determină hiperpigmentarea. Deși secreția de cortizol este mai mare, tabloul clinic nu este întotdeauna tipic, din cauza simptomatologiei clinice a tumorii primitive și a evoluției rapide. Hipokaliemia mai mare decât în celelalte forme poate fi justificată de excesul de DOC.

Tabelul 26. Criterii de orientare clinică în sindromul Cushing

	Sex	Vârsta (ani)	Debut	Melanodermie	Hirsutism	Hipokaliemie
ACTH hipofizar	F	20-40	Lent (2-5 ani)	±	+	±
ACTH ectopic	M	40-60	Rapid (3-6 luni)	++		++
Adenom CSR			Lent (> 2 ani)	-	±	±
Carcinom CSR		38	Rapid (4-6 luni)	-	++	++

* Vârsta medie a stabilirii diagnosticului.

3. *Sindromul Cushing ACTH-independent* – deoarece în general secretă numai cortizol, adenoamele suprarenale au simptomatologia clinică patognomonică a sindromului Cushing. Prezența excesului de androgeni și de mineralocorticoizi sugerează că tumora este un carcinom (tablou clinic de obicei sever).

Tablou umoral

Investigațiile de rutină completează tabloul clinic, dar nu sunt cele care stabilesc diagnosticul :

- hematologic – hemoleucogramă normală, rareori policitemie ;
- limfopenie relativă cu eozinopenie ($< 100/\text{mm}^3$) ;
- ionograma – în general normală ;
- alcaloză hipokaliemică (hipersecreție steroidă marcată : ACTH ectopic, carcinom suprarenalian) ;
- calciu seric normal, hipercalcemie în 40% dintre cazuri ;
- metabolism glucidic – hiperglicemie *à jeun* (10-15% dintre cazuri). Mai frecvent – toleranță patologică la glucide ;
- hiperinsulinism secundar ;
- ECG – modificări datorate hipertensiunii arteriale, ischemiei, perturbărilor electrolitice ;
- radiologic :
 - radiografia toracică poate evidenția cardiomegalie datorată hipertensiunii ;
 - tasări vertebrale, fracturi costale (osteoporoză) ;
 - litiază renală.

Diagnostic

Odată stabilită suspiciunea clinică de sindrom Cushing (tabelul 27), explorările trebuie să îndeplinească următoarele deziderate :

- confirmarea hipercortizolismului ;
- eliminarea hipercortizolismului de altă natură ;
- stabilirea etiologiei (diagnosticul diferențial al etiologiei sindromului Cushing) ;
- localizarea leziunii.

I. Confirmarea hipercortizolismului (tabelul 27)

Testele preliminare, de confirmare a hipercortizolismului, includ evaluarea cortizolului bazal și a răspunsului său la inhibiție și stimulare.

1. Cortizolul liber urinar (CLU, FLU) :

- interpretarea sa necesită o strângere corectă a urinei, apreciată după creatinina urinară ;
- normal $100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ (depinde de metoda de dozare). Tehnicile imunologice pot fi influențate de diverși metaboliți ai cortizolului și de unii glucocorticoizi sintetici. HPLC are o bună sensibilitate și specificitate, dar poate interfera cu unele substanțe ca digoxina, carbamazepina ;

- *N.B.* : cortizolul liber urinar pe metrul pătrat de suprafață corporală este constant de-a lungul vieții, ceea ce face necesară determinarea valorilor normale la copii și la obezi ;
- în sindromul Cushing, valoarea este semnificativă atunci când depășește de 4 ori limita superioară a normalului. Creșterile medii ale CLU pot fi întâlnite în pseudo-Cushing.

2. *Frenajul overnight (nocturn) cu dexametazonă :*

- 1 mg la ora 23-24, dozare cortizol plasmatic la ora 8 dimineața ;
- normal, indiferent de valoarea de plecare, cortizolul plasmatic scade sub o valoare prag ($< 1,8 \mu\text{g/dl}$ sau 50 nmol/l). În Cushing rămâne crescut ($> 10 \mu\text{g/dl}$) ;
- interferențe : absorbție scăzută a DXM, medicamente care cresc metabolizarea hepatică (barbiturice, fenitoină, carbamazepină, rifampicină), CBG crescut (sarcină, tratament estrogenic), pseudo-Cushing.

3. *Cortizolul salivar nocturn :*

- prelevat la miezul nopții – nadir la subiecții normali. Prag – 2 ng/ml ;
- avantaje – index al cortizolului liber circulant ;
- posibilă efectuare în ambulator, poate fi păstrat 3 săptămâni la 4°C . Acest fapt îl face util și în Cushingul periodic ;
- nu necesită teste farmacologice care induc variații interindividuale.

Dacă aceste trei teste sunt normale, hipercortizolismul se exclude ; dacă sunt anormale, diagnosticul de Cushing poate fi considerat stabilit.

Tabelul 27. *Teste screening de primă linie de confirmare a hipercortizolismului*

Test	Normal
Cortizolul liber urinar	$< 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$
DXM overnight	Cortizol plasmatic $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l) Cortizol liber urinar $< 10 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ($27 \text{ nmol}/24 \text{ h}$)
Cortizol salivar nocturn	$< 2 \text{ ng/ml}$

4. *Ciclul cortizolului* (cortizol plasmatic la 4 sau 6 ore, urina strânsă câte 12 ore zi/noapte) :

- în sindromul Cushing există o pierdere a ritmului nictemeral al cortizolului ;
- fiind mai laborios, acest test se practică, de preferat, în condiții de spitalizare ;
- cea mai utilă este valoarea cortizolului nocturn (normal $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ – 50 nmol/l).

5. *Testul la dexametazonă cu doză mică – low-dose* ($2 \text{ mg} \times 2 \text{ zile}$) :

- nu are o valoare mai mare decât a testului *overnight* sau a CLU. Se administrează 2 mg DXM/zi (1 cp de $0,5 \text{ mg}$ la 6 ore). În a doua zi de administrare se recoltează urina/24 h, iar cortizolul se recoltează la ora 8 a.m., la 48 de ore de la administrarea primei doze ;
- valorile normale și interpretarea sunt aceleași ca la testul nocturn.

6. *Testul combinat DXM-CRH :*

- test scurt la DXM ($0,5 \text{ mg}$ la 6 ore timp de 48 ore) urmat de $1 \mu\text{g i.v.}$ la 2 ore de la ultima doză de DXM, cu dozarea cortizolului plasmatic la 15 ore de la administrarea CRH ;

- în sindromul Cushing cortizol $> 1,4 \mu\text{g/dl}$ (38 nmol/l). Cortizolul rămâne supresat la persoanele normale și în pseudo-Cushing.

Interpretarea testelor de *screening* :

- 3 (sau mai multe) teste normale – hipercortizolismul poate fi îndepărtat ;
- 3 (mai multe) teste patologice – hipercortizolism confirmat, trebuie căutată etiologia ;
- probe discordante – repetarea testelor, mai ales în fața unei simptomatologii sugestive.

II. Eliminarea hipercortizolismului de altă natură (pseudo-Cushing)

O serie de situații clinice se pot asocia cu un hipercortizolism funcțional, ceea ce duce la pozitivitatea testelor preliminare și impune diferențierea lor de sindromul Cushing : obezitatea (cea mai frecventă problemă de diagnostic diferențial cu sindromul Cushing), alcoolismul, depresia. Examenul clinic poate fi sugestiv (obezitatea este de regulă generalizată, absența striurilor), dar nu poate tranșa, mai ales atunci când se asociază și alte semne sugestive. În obezitate, testul la DXM $2 \text{ mg} \times 2$ este pozitiv. În cazul depresiei și al alcoolismului, vindecarea acestora este urmată de normalizarea secreției de cortizol. Testul la Minirin poate fi discriminator, în pseudo-Cushing ADH-ul nedeterminând modificarea ACTH.

III. Stabilirea etiologiei sindromului Cushing

Odată stabilit diagnosticul de sindrom Cushing, investigațiile sunt orientate către definirea etiologiei acestuia (tabelul 28). Trei investigații sunt esențiale : ACTH plasmatic bazal (sau/și stimularea secreției suprarenale cu ACTH), testul la dexametazonă cu doze mari (DXM $8 \text{ mg} \times 2$) și testul de stimulare la CRH (eventual combinat cu AVP).

Primul pas îl reprezintă stabilirea *dependenței de ACTH a sindromului Cushing*, următoarea etapă fiind stabilirea *tipului de secreție a ACTH* (hipofizar sau ectopic – respectarea sau nu a reglării prin feedback a axei corticotrope).

Tabelul 28. Stabilirea etiologiei sindromului Cushing

	Bazal			Stimulare		Testul la DXM	
	ACTH	cortizol	17-OHCS	CRH	ACTH	$2\text{mg} \times 2$	$8\text{mg} \times 2$
Boala Cushing	↑	↑	↑↑	++	+	±	+
ACTH ectopic	↑↑	↑↑	↑↑	-	+	-	-
Adenom CSR	↓	↑↑	↑↑	-	-	-	-
Carcinom CSR	-	↑↑	↑↑	-	-	-	-

1. Dozarea ACTH bazal :

- dozare IRMA, metodologie foarte riguroasă. Nu poate recunoaște variantele moleculare secretate de tumorile ectopice.

Rezultate :

- în tumorile suprarenale cu secreție autonomă, ACTH este nedetectabil ;
- în formele ACTH-dependente, ACTH este crescut :
 - valori apropiate de limita superioară a normalului sau ușor crescute în boala Cushing (ceea ce, în condițiile unui cortizol plasmatic crescut, indică o secreție nesupresibilă de ACTH hipofizar) ;

- valori foarte crescute în sindromul de ACTH ectopic.

2. Testul de frenaj cu dexametazonă în doze mari :

a) testul clasic (8 mg/zi × 2 zile) :

- imaginat în 1960 de Grant Liddle, este *testul-cheie* în diagnosticul etiologic al sindromului Cushing ;
- pozitiv în boala Cushing (cortizolul plasmatic, 17-OHCS scad cu peste 50% față de valorile bazale) ;
- negativ în sindromul de ACTH ectopic (ACTH-ul hipofizar este deja inhibat de excesul de cortizol) și în tumorile adrenale (secreție autonomă de cortizol).

b) Testul *overnight* cu 8 mg DXM :

- realizarea destul de laborioasă a testului clasic cu 8 mg DXM (minim 3 zile de spitalizare) a determinat căutarea unui alt test, la fel de concludent, dar mai ușor de realizat. Testul *overnight* cu doză mare de DXM (4-8 mg) îndeplinește aceste deziderate. Rezultate similare cu testul clasic.

3. Testul la CRH :

- administrare i.v. a 1μg/kgc sau 100 μg CRH sintetic.
- rezultate :
 - *boală Cushing* - răspuns la CRH prin creșterea ACTH cu 35-50% și a cortizolului cu 14-20% peste valoarea bazală ;
 - *sindrom ectopic, tumori adrenale* - absența răspunsului ;
 - test negativ la 75% dintre pacienții cu *depresie endogenă*.

4. Alte teste :

a) Testul la desmopresină (Minirin®) :

- principiu : răspuns al celulelor corticotrope prin Rc V₃ ;
- 10 μg i.v., dozare ACTH la 15, 30, 45, 60 min. ;
- rezultate - subiecți normali, pseudo-Cushing - absența răspunsului (ACTH nemodificat) ;
- boala Cushing - ↗ ACTH la 85% dintre pacienți ; secreție ectopică - ↗ ACTH la 50% dintre subiecți, datorită expresiei Rc V₃ în carcinoidul bronșic (testul nu este util în diagnosticul diferențial al Cushing-ului ACTH-dependent).

b) Testul la Metopiron :

- inhibitor al 11-hidroxilazei, scade producția de cortizol, stimulând prin feedback secreția de ACTH endogen și determinând creșterea producției de 11-deoxicortizol ;
- teoretic, testul este pozitiv în boala Cushing și negativ în sindromul Cushing prin ACTH ectopic sau prin tumoră suprarenală. Există însă numeroase suprapuneri ale rezultatelor ce scad utilitatea testului.

c) Dozarea POMC :

- *secreție ectopică* : foarte crescută în tumori invazive (carcinom anaplastic), nedozabilă în tumori oculte, cu evoluție în general favorabilă (carcinoid bronșic) ;
- *adenoame hipofizare* : nedozabilă în microadenoame, crescută în macroadenoame, chiar și în cele „silenzioase” ;

- utilă în evaluarea agresivității unei tumori, fie ea hipofizară sau nu.
- d) Testul de stimulare la ACTH (Cortrosyn®):
 - negativ în tumorile adrenale (secreție independentă de ACTH);
 - pozitiv în formele ACTH-dependente (indiferent de originea ACTH).

Cazuri dificile

1. *Sindromul de ACTH ectopic* – diferențierea între secreția de ACTH hipofizară și cea ectopică poate fi dificilă, ceea ce face utilă dozarea unor factori ce pot fi *cosecretați* de tumoră (70% dintre pacienți): antigen carcino-embriionar, somatostatina, gastrină, calcitonină, glucagon, peptidul vasoactiv intestinal, GH-RH, CRH, alfa-feto-proteina. Aceste cosecreții pot fi utilizate ca markeri tumorali.
2. *Hipercortizolismul episodic (Cushing periodic)* – un număr redus de pacienți pot prezenta episoade de hipersecreție urmate de o perioadă de acalmie în care răspunsul la teste poate apărea normal. Stabilirea diagnosticului corect necesită reevaluări repetate și investigații de localizare.
3. *Hiperplazia adrenală macronodulară* – inițial ACTH-dependente, pot deveni autonome. Răspunsul la CRH rămâne însă pozitiv.

IV. Localizarea tumorii

Testele imagistice (localizarea și precizarea dimensiunilor tumorii) trebuie să urmeze celor biologice pentru a evita greșelile de interpretare.

A. Boala Cushing

1. Studii neuroradiologice

Radiografia selară este de minim interes în boala Cushing – fiind vorba în general de un microadenom, acesta nu determină modificări ale șei turcești.

Tomografia computerizată (CT) – vizualizează cu ușurință macroadenoamele (imagine hipodensă), dând informații asupra dimensiunilor tumorii, extensia supraselară sau laterală, prezența unei *empty sella* parțiale. Numai o minoritate a microadenoamelor pot fi vizualizate.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) – mai ales utilizând substanță de contrast (gadolinium), permite o mai bună vizualizare a microadenoamelor. Totuși, și cu această tehnică sunt greu vizualizate tumorile < 5 mm.

2. Dozarea selectivă a ACTH – cateterism de sinus pietros inferior:

- utilizată atunci când datele biologice sugerează boala Cushing, dar metodele neuro-radiologice nu au putut identifica tumora;
- se compară concentrațiile de ACTH la periferie și în cele două sinusuri pietroase. Prelevarea trebuie făcută simultan pentru a evita variațiile determinate de secreția pulsatilă a ACTH. Pentru ameliorarea sensibilității, dozarea se face și după administrarea în bolus a CRH 1 μg/kg;
- se consideră certă originea hipofizară atunci când raportul ACTH centru/periferie (sinus pietros inferior/vena antebrațială) bazal este > 2, iar după stimulare este > 3,2. În sindromul de ACTH ectopic, gradientul este < 1,7 atât bazal, cât și după stimulare.
- existența unui gradient dreapta-stânga dă indicații asupra lateralizării adenomului.

B. Sindromul de ACTH ectopic

Radiografia toracică poate fi utilă în cazul unei tumori pulmonare.

Tomografia computerizată, rezonanța magnetică (toracică sau abdominală) – obligatorii atunci când se suspicionează o secreție ectopică.

Scintigrafie cu ^{111}In -octreotid – utilă la pacienții cu sindrom Cushing ACTH-dependent la care testul de inhibiție cu doză mare de DXM este negativ. Receptori pentru somatostatina existând în majoritatea tumorilor neuroendocrine, scintigrama poate localiza sursa de ACTH ectopic.

Cateterizare periferică – selectivă, a venelor tributare localizării suspionate (de exemplu, vena timică pentru timom sau carcinoid pulmonar).

3. Localizarea leziunilor suprarenale*Ultrasonografia :*

- adenoamele sunt vizualizate ca mase rotunde sau ovalare cu ecogenitate scăzută. Diferențierea între tumorile benigne și cele maligne nu poate fi făcută ecografic ;
- în hiperplazie, glandele sunt mai mari, dar păstrează caracterele ecografice tipice. Diferențierea dintre hiperplazia omogenă și cea nodulară este dificilă ecografic.

Tomografia computerizată. Rezonanța magnetică :

- pot detecta marea majoritate a adenoamelor (cu diametru mai mare de 1,5 cm) ;
- IRM nu oferă, cel puțin până în prezent, informații suplimentare față de CT.

Scintigrama cu ^{131}I -colesterol :

- colesterolul fiind folosit de suprarenală pentru sinteză, este captat de aceasta și, prin marcarea cu ^{131}I , poate da informații asupra funcției și morfologiei adrenale. Înainte de administrarea iodului, tiroida trebuie blocată (administrare de hormoni tiroidieni) ;
- rezultate :

captare ^{131}I colesterol	leziune
bilaterală	hiperplazie
unilaterală	adenom
absentă	carcinom
asimetrică	hiperplazie macronodulară

- în plus, scintigrama poate localiza țesutul corticosuprarenal ectopic sau țesutul restant după adrenalectomie bilaterală.

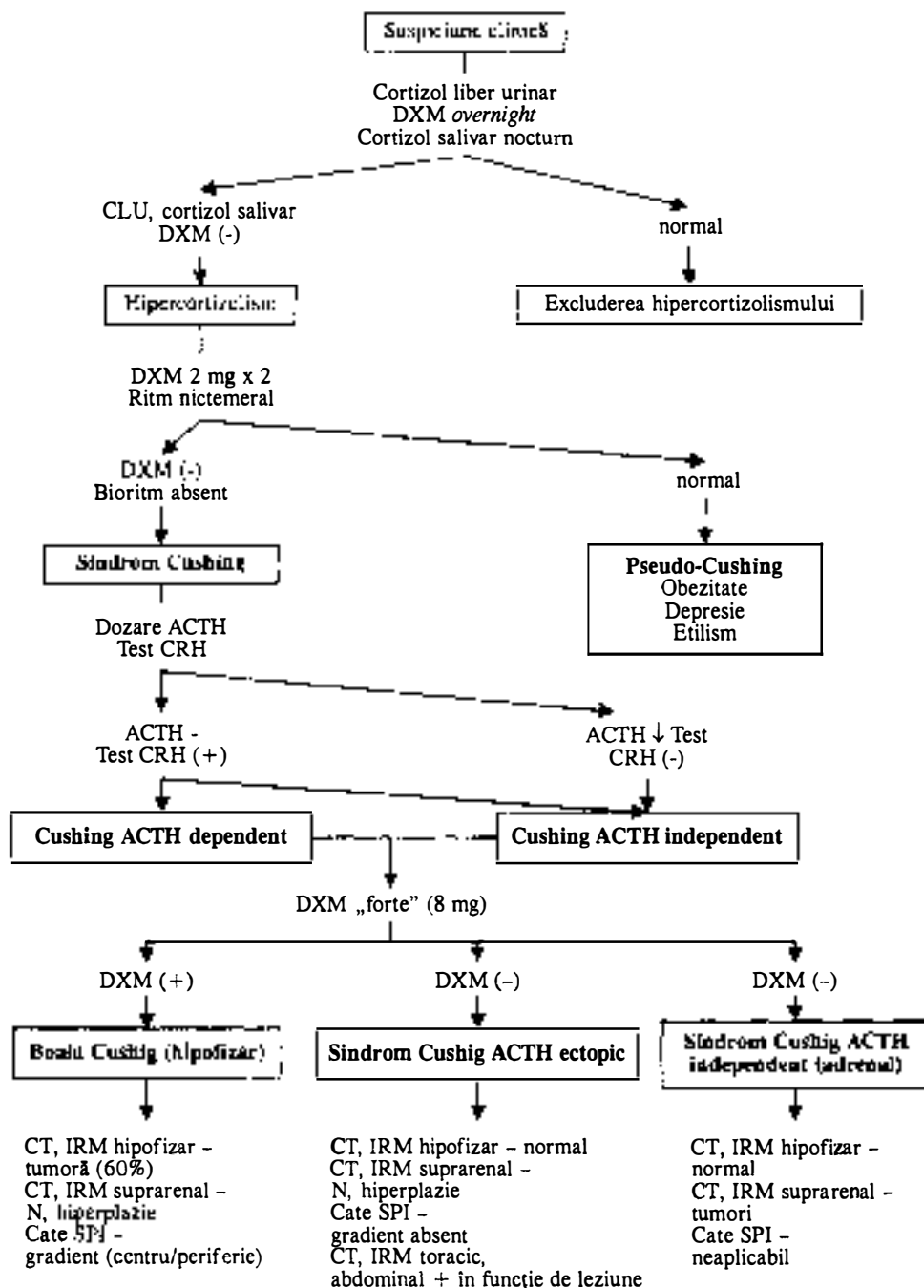


Figura 51. Stabilirea diagnosticului în sindromul Cushing

Diagnostic diferențial

- diferențierea sindromului Cushing de hipercortizolisme funcționale (obezitate, hiperestrogenism) și de pseudo-Cushing (alcoolism, depresie);
- deosebirea diferitelor forme etiologice de Cushing (ACTH-dependente, ACTH-independente, forme particulare).

Tratament

Obiective :

- îndepărtarea cauzei hipercortizolismului fără afectarea funcțională a axului corticotrop;
- corectarea și prevenirea complicațiilor.

Metode de tratament

A. Chirurgical

1. Boala Cushing

Tratamentul bolii Cushing este îndreptat către hipofiză, în vederea corectării hipersecreției de ACTH.

Tip de intervenție :

- a) adenomectomie transsfenoidală :
 - tratament inițial de elecție ;
 - morbiditate scăzută ;
 - vindecare (cu funcție hipofizară intactă) în 85 % dintre cazuri.
- b) hipofizectomie transsfenoidală :
 - *hemihipofizectomie*, dacă adenomul nu a fost localizat, dar cateterismul de SPI indică lateralizarea secreției. Rata de succes – 80-85 % ;
 - *hipofizectomie totală*, dacă leziunea nu a putut fi localizată pre- sau intraoperator.
- c) suprarenalectomia bilaterală :
 - în trecut de primă intenție, astăzi este indicată în caz de eșec al metodelor expuse mai sus.

Complicații :

- *adenomectomie/hipofizectomie* :
 - diabet insipid (tranzitor sau, rar, permanent), rinolievoree (rar) ;
 - insuficiență hipofizară globală în caz de hipofizectomie totală.
- *suprarenalectomie bilaterală* – sindromul Nelson, observat în trecut în 10% din cazuri, foarte rar în prezent. Constă în creșterea progresivă, după suprarenalectomie bilaterală pentru boala Cushing, a adenomului secretant de ACTH, cu formarea unui macroadenom ce poate determina instalarea unui sindrom tumoral hipofizar. Clinic, pacientul este

hiperpigmentat din cauza excesului de ACTH. Suprarenalele fiind extirpate, nu se asociază cu hipercortizolism, ci cu insuficiență corticosuprarenaliană.

2. Secreție ectopică de ACTH :

- rezecția tumorii primitive ;
- dacă există metastaze, se practică rezecția tumorii și se completează cu radio- sau/ și chimioterapie. Dacă terapia tumorii primitive este inefficientă trebuie luate măsuri pentru corectarea hipercortizolismului (inhibitori ai secreției suprarenale sau suprarenalectomie).

3. Tumoră suprarenală :

a) adenom :

- extirparea tumorii – abord convențional sau laparoscopic. Excizia laparoscopică a câștigat tot mai mult teren, fiind indicată la pacienți cu tumori cortico- (sindromul Cushing, sindromul Conn) sau medulosuprarenale (feocromocitom) benigne. Nu este însă indicat în tumorile maligne (frecvent > 5 cm) ;
- suprarenala contralaterală fiind supresată, se va instala insuficiența suprarenală, necesitând terapie de substituție până la restabilirea funcției adenale (săptămâni, luni).

b) carcinom :

- tratament mai puțin satisfăcător – tumora nu este întotdeauna integral rezecabilă ;
- persistența hipersecreției adenale indică o tumoră reziduală sau metastatică, precum și necesitatea terapiei medicamentoase.

c) hiperplazie nodulară :

- dependentă de ACTH hipofizar – tratamentul este ca în boala Cushing clasică ;
- ACTH-independentă – suprarenalectomie bilaterală.

B. Radioterapie

1. Boala Cushing

Indicații :

- ineficiența intervenției chirurgicale sau contraindicații pentru chirurgie ;
- după suprarenalectomie bilaterală în boala Cushing, pentru a preveni sindromul Nelson.

N.B. : dacă sindromul Nelson s-a instalat, terapia constă în rezecția chirurgicală a adenomului (macroadenom de data aceasta, cu tulburări de compresiune) și substituție corticosuprarenaliană.

Metode de tratament :

a) radioterapia cu înalt voltaj – cobalt (^{60}Co), doză totală de 4.500-5.000 rad. ;

- rată de succes – 50% ;
- *avantaje* – remisiune cu păstrarea funcției hipofizare (rar insuficiență hipofizară), recăderi rare ;
- *dezavantaje* – instalare tardivă a efectului (6-18 luni). Din această cauză, radioterapia singură nu este recomandabilă pacienților cu sindrom Cushing evolutiv.

- *complicații* (rare, proporționale cu doza) : afectarea chiasmei optice, insuficiență hipofizară tardivă, oncogeneză (sarcom selar, meningiom, gliom).
- b) radioterapia cu particule grele – crește rata de succes la 80% :
 - incidența insuficienței hipofizare post-radioterapie este mai mare.
- c) radioterapia stereotaxică (^{60}Co gamma-knife, adenomectomie nesângerândă) :
 - focalizarea surselor de radiații la nivelul adenomului. Efectele secundare pe timp lung vor fi probabil mai rare, inclusiv insuficiența hipofizară care, în caz de radioterapie, se datorează de cele mai multe ori disfuncției hipotalamice, și nu hipofizare.

2. Secreție ectopică de ACTH – aplicabilă după rezecția tumorală.

C. Tratamentul medicamentos

Eficiența tratamentului medicamentos în sindromul Cushing depinde de etiologia acestuia și de strategia terapeutică utilizată.

Indicații :

- carcinom suprarenal sau sindrom de ACTH ectopic nevindecabil ;
- pregătire preoperatorie în tumori suprarenale ;
- asociere la terapia bolii Cushing atunci când adenomectomia selectivă nu este posibilă.

Medicamentele utilizate în sindromul Cushing pot fi împărțite în trei categorii : inhibitori ai steroidogenezei, neuromodulatori ai secreției de ACTH și blocanți ai receptorilor glucocorticoizi.

A. Inhibitorii steroidogenezei

1. op'DDD (Mitotan[®]) :
 - mecanism :
 - inhibitor al enzimelor cit P450, în special 20-22-desmolaza ;
 - citotoxic (distrucție mitocondrială) – singurul agent farmacologic care distruge celulele corticosuprarenale (*suprarenalectomie chimică*) ;
 - doza 4-12 g/zi : remisiune la 80% dintre pacienții tratați în medie 8 luni ;
 - instalare lentă a efectelor (săptămâni sau luni) ;
 - numeroase efecte adverse : intoleranță digestivă, neurologică (ataxie, confuzie), accelerarea metabolismului glucocorticoizilor (insuficiență corticosuprarenală la doza substitutivă obișnuită ; ACTH mult crescut, cu hiperpigmentație). Contraindicat femeilor însărcinate.
2. Metyrapon (Metopiron[®]) :
 - inhibitor al 11-hidroxilazei (utilizat în testarea funcției corticosuprarenale) ;
 - doza 1-4 g/zi ; remisiune în 2-6 luni (50-75% dintre cazuri) ;
 - efecte adverse : fenomene neurologice (ataxie, vertij, letargie), *rash*, hipertensiune arterială și alcaloză hipokaliemică (crește deoxicorticosteronul).
3. Aminoglutetimid (Orimeten[®], Rogluten[®]) :
 - utilizat inițial ca drog anticonvulsivant ; inhibitor al 20 α -hidroxilazei :

- doza 0,5-2 g/zi, efect tranzitoriu în boala Cushing : fenomen de „scăpare” – hiperstimularea ACTH, care determină o creștere a producției de cortizol ce depășește inhibiția ;
 - efecte adverse : fenomene neurologice (letargie, tulburări de vedere), *rash*, tulburări gastrointestinale.
4. Ketoconazol (Nizoral[®]) :
- antimicotic (derivat de imidazol), inhibă mai multe dintre enzimele cit P_{450} – mai ales prima etapă de sinteză a cortizolului, dar și conversia 11-deoxicortizol în cortizol ;
 - doza 0,6-1,2 g/zi ; eficiența scade în timp (necesită creșterea dozei) ;
 - mai ieftin decât celelalte medicamente antiadrenale ;
 - mai bine tolerat (dar nu scutit de reacții adverse – în primul rând hepatice, gastrointestinale, disfuncție gonadică) ; nu apar fenomene de „scăpare” ;
 - interzis femeilor însărcinate.
5. Etomidat :
- anestezic imidazolic, inhibă 11 β -hidroxilaza ;
 - util pentru pacienții spitalizați – perfuzie cu doze mici, non-hipnotice – 0,3 mg/kg/h.
6. Trilostan – inhibitor al 3 β -hidroxisterid-dehidrogenazei este inefficient în boala Cushing, deoarece blocarea sintezei este depășită de creșterea ACTH. Poate fi eficient la pacienții cu adenoame corticosuprarenaliene.

Asocierea a două sau mai multe dintre aceste medicamente are avantajul obținerii remisiunii la doze individuale mai mici și cu reacții adverse mai reduse. Utilizarea lor poate induce insuficiență corticosuprarenaliană, care necesită tratament substitutiv (gluco-și mineralocorticoizi).

B. *Neuromodulatori* – specificitate și eficiență mai mică (\ll 50%) : *ciproheptadina* (anti-serotonergic – inhibarea serotoninei la nivel hipotalamic are ca rezultat inhibarea secreției de ACTH ; derivat cu mai mare specificitate – *metergolina*), *acid valproic* (inhibitor GABA), *bromocriptina* (puțin utilizat, doze mai mari decât în prolactinom), *octreotid*. Alte tratamente, de tipul *retinoizilor sau inhibitorilor de PPAR γ* , nu au confirmat speranțele inițiale.

C. *Antagoniști ai receptorilor steroizi :*

RU 486 (Mifepriston) – antiprogestativ care la doze mari blochează competitiv receptorii glucocorticoizi. Efectul este însă valabil și pentru glucocorticoizii exogeni, ceea ce pune probleme în tratamentul deficitului funcțional de glucocorticoizi indus de mifepriston.

Complicațiile sindromului Cushing

Pacienții cu sindrom Cushing au o rată de mortalitate de 4 ori mai mare decât a subiecților normali de aceeași vârstă și sex. Majoritatea complicațiilor sunt legate de efectele excesului de glucocorticoizi : hipertensiune arterială, diabet zaharat/toleranță patologică la glucoză, obezitate, dislipidemie, separate sau în cadrul sindromului metabolic, osteoporoză, alterări psihologice și cognitive.

Prognostic

Netratat, *sindromul Cushing* este fatal, fie datorită tumorii cauzale, fie datorită hipercortizolismului și a complicațiilor sale (HTA, boli cardiovasculare, accidente vasculare, tromboembolism, susceptibilitate la infecții).

Boala Cushing – prognostic ameliorat în condițiile ameliorării posibilităților terapeutice. Totuși, rata de supraviețuire este mai mică decât a subiecților normali (probabil din cauza morbidității cardiovasculare).

Sindromul de ACTH ectopic – infaust, din cauza tumorii maligne și a hipercortizolismului florid.

Tumora suprarenală – excelent în adenoame, dar în general infaust în carcinoame.

De reținut :

Prevalența scăzută ($\leq 2/1$ milion de persoane/an).

Etiologie – 3 forme mai frecvente : microadenom hipofizar secretant de ACTH (70% dintre cazuri), secreție ectopică de ACTH (15%), tumoră suprarenaliană (15%).

Suspiciune clinică :

- obezitate centripetă, slăbiciune musculară ;
- HTA ;
- vergeturi, echimoze ;
- hirsutism, hiperpigmentație (rară) ;
- intoleranță la glucide.

Explorări :

Confirmarea hipercortizolismului :

- cortizol liber urinar ;
- test DXM *overnight* ;
- cortizol salivar vesperal.

Eliminarea hipercortizolismului de altă natură :

- examen clinic ;
- test DXM 2 mg x 2 zile.

Stabilirea etiologiei (diagnosticul diferențial al etiologiei sindromului Cushing) :

- ACTH plasmatic bazal (și/sau stimularea SR cu ACTH) ;
- testul la dexametazonă cu doze mari (DXM 8 mg x 2) ;
- testul de stimulare la CRH (eventual combinat cu AVP).

Localizarea leziunii :

- boala Cushing (microadenom hipofizar) :
 - CT/IRM hipofizar (adenom vizualizat în 60% dintre cazuri) ;
 - CT/IRM suprarenalian (normal, hiperplazie) ;
 - cateterism sinus pietros inferior – gradient centru/periferie.
- sindrom Cushing ACTH ectopic :
 - teste hipofizare negative (CT, IRM cate SPI) ;
 - CT/IRM toracic, abdominal.

- sindrom Cushing ACTH-independent :
 - ecografie, CT, IRM suprarenalian – vizualizarea tumorii.

Tratament

Obiective :

- îndepărtarea cauzei hipercortizolismului fără afectarea funcțională a axului corticotrop ;
- corectarea și prevenirea complicațiilor.

Metode :

Chirurgical :

- boala Cushing – adenomectomie transsfenoidală (ideal), (hemi)hipofizectomie, suprarenalectomie bilaterală (în caz de eșec al celorlalte metode) ;
- ACTH ectopic – rezecția tumorii ;
- tumoră suprarenaliană – suprarenalectomie unilaterală (de preferat laparoscopic).

Radioterapie :

- iradiere hipofizară – contraindicații pentru chirurgie ; după suprarenalectomie bilaterală pentru evitarea sindromului Nelson.

Medicamentos :

- pregătire preoperatorie, eșec/imposibilitate de efectuare a unei terapii radicale ;
- inhibitori ai steroidogenezei – op'DDD (mitotan), ketoconazol (cele mai eficiente), metyrapon, etomidat, aminoglutetimida ;
- neuromodulatori – ciproheptadina, acid valproic, octreotid ;
- antagoniști ai receptorilor steroizi – mifepriston.

Incidentalomaele suprarenale

Carmen Vulpoi, Letiția Leuștean

Utilizarea tehnicilor imagistice din ce în ce mai performante (CT, RMN) a dus la descoperirea incidentală a unui număr crescând de tumori suprarenaliene (și nu numai). În majoritate, aceste mase adrenale nu au semnificație clinică, dar posibilitatea unei hipersecreții hormonale sau a existenței unei neoplazii face necesară investigarea lor.

Frecvență

Necroptic, masele adrenale se găsesc în proporție de 1-10%, mai frecvent la subiecți hipertensivi și la vârstnici.

Explorările imagistice moderne pot evidenția 0,35-4,5% mase adrenale. Dintre acestea, cca 50% sunt metastatice, 25% reprezintă alte leziuni cunoscute, 7,5% sunt funcționale, restul de 16,5% (reprezentând 0,4% dintre subiecții investigați) fiind fără semnificație clinică.

Etiologie

Principalele cauze ale maselor tumorale adrenale sunt sumarizate în tabelul 29.

Tabelul 29. *Etiologia incidentalomelor suprarenaliene*

1. <i>Tumori ale corticosuprarenalei</i>	<ul style="list-style-type: none"> - benigne : <ul style="list-style-type: none"> - secretante (glucocorticoizi, mineralocorticoizi, androgeni, estrogeni) - nesecretante - maligne : <ul style="list-style-type: none"> - secretante - nesecretante
2. <i>Tumori ale medulosuprarenalei (feocromocitoame)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - secretante (E, NE, DA) - nesecretante
3. <i>Masă suprarenaliană voluminoasă în cadrul unui bloc de sinteză suprarenaliană</i>	
4. <i>Metastaze</i>	<ul style="list-style-type: none"> - uni- sau bilaterale (cancer de sân, pulmonar, cutanat)
5. <i>Leziuni infecțioase</i>	<ul style="list-style-type: none"> - abces rece (frecvent bilateral, calcificat) - histoplasmoză - coccidiomicoză, blastomicoză
6. <i>Chiști</i>	<ul style="list-style-type: none"> - embrionari - echinococoză - necroza unui adenom - pseudo-chiști (hemoragie veche)
7. <i>Lipoame</i>	
8. <i>Neuroblastoame (copii)</i>	
9. <i>Hematoame</i>	

Sursa : după Lubetzki, Chanson, Guillausseau, 2000, modificat.

Fiziopatologie

Incidentalomalele pot fi feocromocitoame sau adenoame corticosuprarenaliene secretând în exces glucocorticoizi, mineralocorticoizi sau sexoizi, fiecare dintre aceste tipuri fiind întâlnit în mai puțin de 10% dintre cazuri. Excepție fac adenoamele secretante de cortizol, cele mai frecvente (10-15%), și cele secretante de estrogeni, foarte rare.

Tumorile cu diametrul > 6 cm sunt maligne într-o proporție ridicată, ceea ce impune extirparea lor.

Evaluare

Teste funcționale

Glucocorticoizi :

- supresie incompletă la DXM *overnight*, răspuns scăzut al ACTH-ului și cortizolului la CRH ;
- importanță practică – în caz de secreție autonomă de cortizol, chiar fără expresie clinică, îndepărtarea tumorii poate antrena insuficiența corticosuprarenală.

Androgeni :

- DHEAS – scăzut în 2/3 din incidentaloame (supresie în caz de hipercortizolism autonom, dar DHEAS scade și odată cu vârsta). Valori crescute se întâlnesc în special în cancere adrenocorticale.

Mineralocorticoizi

Aldosteron :

- măsurat în special la pacienții hipertensivi sau/și hipokaliemici (+ determinarea aldosteronului plasmatic/ARP) ;
- crescut : hiperfuncție ; scăzut cu precursori crescuți – cancer.

Catecolamine :

- metanefrine și catecolamine urinare – determinate la toți pacienții cu incidentaloame.

Teste morfologice

CT și IRM – adenoamele benigne sunt de obicei mici, bine delimitate, cu conținut lipidic ridicat.

Scintigrama cu derivat de colesterol iodinat (NP-59) – este captat de țesutul adrenal funcțional, dar nu și de cel malign.

Biopsia (FNA) – necesară uneori, mai ales pentru a identifica metastazele adenale. Antigenii de histocompatibilitate MHC clasa II sunt exprimați în majoritatea tumorilor benigne, dar nu și în cele maligne.

Tratament :

- ***chirurgical*** : feocromocitom, adenom secretant de aldosteron (sindromul Conn) sau de cortizol (sindromul Cushing) și leziuni suspecte de malignitate ;
- ***supraveghere*** cu repetarea CT la 3 luni : tumori nefuncționale < 4 cm.

Supraveghere :

- CT la 6-12 luni după studiul inițial. Dacă tumora nu a crescut, supravegherea morfologică pare a nu mai fi necesară ;
- hipersecreția poate apărea la 20% dintre pacienți pe perioada urmăririi. Se recomandă testul *overnight* la DXM și dozarea metanefrinelor urinare anual. Riscul hipersecreției pare să se stabilizeze după 3-4 ani.

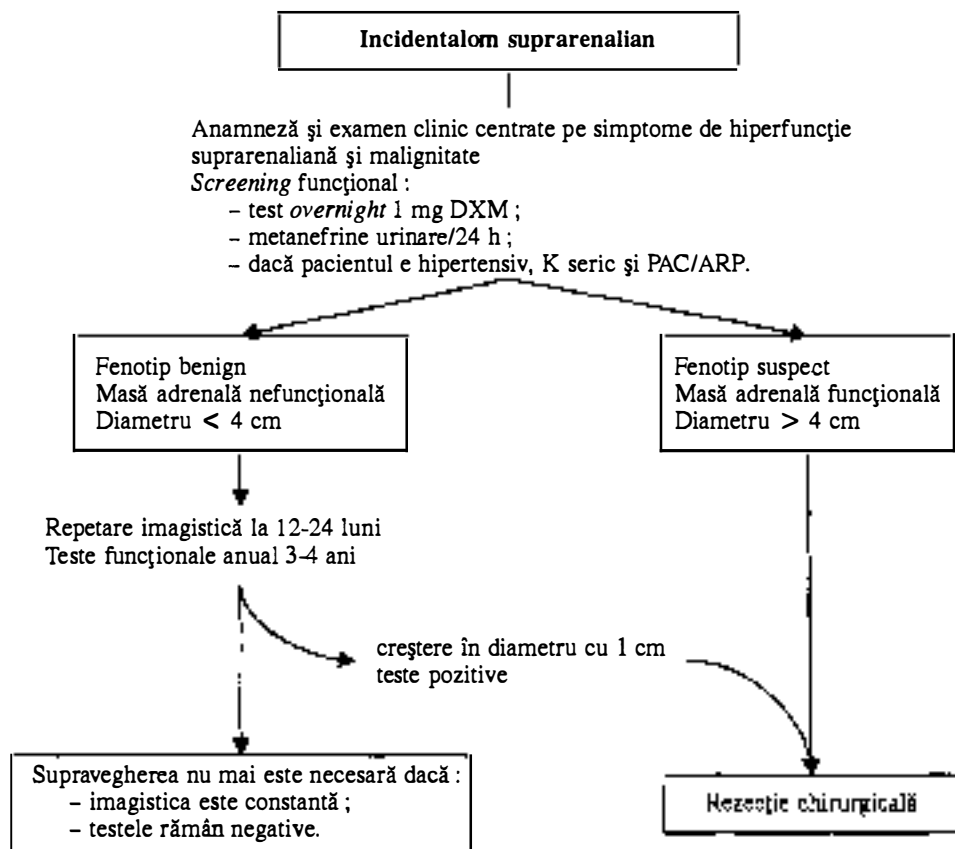


Figura 52. Algoritm de evaluare a unui pacient cu incidentalom (după Young, 2002, modificat)

Hiperaldosteronismul primar

Carmen Vulpoi, Maria Christina Ungureanu

Date importante

- 1955 – J.W. Conn descrie primul caz de hiperaldosteronism primar.
- 1960 – pornind de la primele 10 cazuri operate, autorul citat stabilește o nouă entitate clinică : sindromul Conn – hiperaldosteronismul primar generat de o tumoră suprarenală.
- 1992 – R. Gordon (Brisbane) *et al.*, pornind de la o observație similară a lui Conn (din 1973), a demonstrat că hipokaliemia nu face decât să aducă în atenție vârful unui iceberg și că hiperaldosteronismul primar este mai frecvent decât se bănuia.

Definiție

Hiperaldosteronismul primar este un termen generic, desemnând un grup de perturbări caracterizate prin producția excesivă de aldosteron, independentă de sistemul renină-angiotensină, cel mai frecvent la nivelul zonei glomerulare a cortexului suprarenal.

Clasificare. Etiopatogenie (vezi tabelul 30)

În urmă cu două decenii, diagnosticul de hiperaldosteronism primar era luat în considerație doar la pacienții cu hipokaliemie spontană, ceea ce făcea ca frecvența sa să fie de doar 0,5-2% din cauzele de hipertensiune. Utilizarea screeningului (raportul aldosteron plasmatic/activitatea reninei plasmatică – AP/ARP) a dus la o prevalență mult mai mare, de 5-13% din toate hipertensiunile. Este mai frecvent la femei (raportul femei/bărbați este de 3-5/1) și între 30-50 de ani.

Cauzele principale de hiperaldosteronism primar sunt adenomul glomerular și hiperplazia bilaterală.

Adenomul solitar de glomerulară (APA – aldosterone-producing adenoma):

- considerat a fi cea mai frecventă formă : 65% dintre cazuri. În prezent, în centrele care practică *screening*-ul AP/ARP, adenomul Conn reprezintă mai puțin de 1/3 dintre cazuri ;
- mai frecvent situat la nivelul suprarenalei stângi ;
- volum mic (diametrul în general < 3 cm) ; format dintr-o proliferare de celule glomerulare la care se adaugă, uneori, celule din fasciculată ;
- parțial autonomizat, păstrează un ritm circadian de secreție a aldosteronului, dar nu răspunde la angiotensina II.

Hiperplazia bilaterală sau idiopatică (IHA – idiopathic hyperaldosteronism) se întâlnește în 2/3 dintre cazuri :

- hiperplazie bilaterală și focală a glomerularei, frecvent asociată cu noduli corticali a căror ultrastructură se apropie de cea a fasciculatei ;
- patogenie neclară – se presupune existența unui factor stimulator circulant (derivat de POMC sau alt factor hipofizar) sau o hipersensibilitate a zonei glomerulare la concentrații

normale de angiotensină II (creșterea receptivității). Această hipersensibilitate a secreției de aldosteron la angiotensina II explică eficiența terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie.

Tabelul 30. *Principalele cauze de exces mineralocorticoid asociat cu renină scăzută*

<i>Hiperaldosteronism primar</i>	Adenom glomerular solitar (APA)	
	Hiperplazie idiopatică bilaterală (IHA)	
	Hiperplazie unilaterală adrenală primară	
	Carcinom glomerular	
	Hiperaldosteronism familial (FH)	
	Hiperplazie glucocorticoid supresibilă (FH tip I)	
	FH tip II (APA sau IHA)	
<i>Alte forme de exces mineralocorticoid primar</i>	Sindrom adreno-genital	<ul style="list-style-type: none"> - deficit de 11α-hidroxilază - deficit de 17β-hidroxilază
	Sindrom Cushing	
	Secreție tumorală a altor mineralocorticoizi	<ul style="list-style-type: none"> - tumori suprarenaliene - tumori ovariene
<i>Activitate mineralocorticoidă crescută</i>	Deficit de 11 β -OH-dehidrogenaza	<ul style="list-style-type: none"> - congenital - dobândit (liquoritia, carbenoxolonă)
	Sindrom Liddle	

Carcinom adrenoglomerular :

- tumoră voluminoasă (diametrul > 6 cm), determinând metastaze la distanță ;
- absența ritmului circadian, abundența precursorilor, hipokaliemie mult mai importantă decât în celelalte forme (frecvent K < 2 mmol/l).

Hiperaldosteronismul glucocorticoid supresibil (FH tip I) :

- afecțiune familială rară (mai puțin de 3 % dintre cazurile de hiperaldosteronism), transmisă autozomal dominant, mai frecventă la bărbați ;
- mecanism : recombinare (*crossing-over*) între genele 11 β -hidroxilazei (CYP11B) și aldosteron sintetazei (CYP18), gene cu înaltă omologie (>95%), situate în aceeași regiune a cromozomului 8. Rezultă o genă himerică ce conține regiunea 3' promotoare (sensibilă la ACTH) a genei 11 β -hidroxilazei fuzionată cu secvența codantă 5' a genei aldosteron sintetazei cu cea a aldosteron sintetazei. Ca urmare, aldosteron sintetaza va avea o activitate ectopică în zona fasciculată, producerea de aldosteron fiind reglată de ACTH în loc de angiotensina II ;
- biologic :
 - secreție excesivă de aldosteron reglată de ACTH și frenată de glucocorticoizi (test dexametazonă +) ;
 - steroizi hibrizi : 18-oxocortizol și 18-OH-cortizol, care pot fi dozați în urină.

FH tip II :

- APA sau IHA cu aglomerare familială. Un locus genetic a fost identificat pe cromozomul 7.

Alte cauze de exces primar de mineralocorticoizi :

- *sindromul adreno-genital* (CAH) prin deficit de 11β -hidroxilază și de 17α -hidroxilază (vezi subcapitolul respectiv) ;
- *sindromul Cushing* (exces de mineralo- și glucocorticoizi – vezi subcapitolul respectiv) ;
- *deficitul de 11β -hidroxisteroid-dehidrogenază* (11β HSD-2) ereditar sau câștigat ;
- în mod normal 11β HSD, exprimată în celulele-țintă ale mineralocorticoizilor, inactivează cortizolul la nivel renal transformându-l în cortizon. Deși cortizolul circulă în concentrații mult mai mari decât aldosteronul și se leagă cu aceeași afinitate de receptorul aldosteronic epitelial, el nu acționează ca un mineralocorticoid. Inactivarea 11β HSD-2 duce la o creștere a raportului cortizol/cortizon de la 1 la 10. Cortizolul în cantități mari se leagă de receptorul mineralocorticoid din tubul distal, determinând efecte mineralocorticoide ;
- în forma câștigată, acidul gliciretinic inhibă 11β HSD, permițând cortizolului să acționeze ca un mineralocorticoid endogen major. Acest compus se găsește în lemnul-dulce (bomboane, băuturi nealcoolizate – pastis) sau în compuși pe bază de lemn-dulce, cum ar fi carbenoxolona (conținută în unele pansamente gastrice) ;
- *sindromul Liddle* (pseudoaldosteronism) ;
- autosomal recesiv – mutații ale subunităților β sau γ ale canalului de sodiu amilorid-sensibil (pasul limitant al absorbției de sodiu) ;
- se manifestă prin HTA, ARP supresată, aldosteron scăzut și frecvent hipokaliemie ;
- hipokaliemia nu răspunde la antialdosteronul spironolactonă, dar răspunde la amilorid sau triamteren.

Fiziopatologie

Intensificarea secreției de aldosteron implică stimularea întregii căi de sinteză. Precursorii aldosteronului – deoxicorticosteron (DOC), corticosteron, 18-hidroxicorticosteron sunt prezenți în cantități crescute. Celulele zonei glomerulare nesintetizând cortizol, acesta nu este modificat.

Creșterea secreției de aldosteron determină, prin intermediul receptorilor mineralocorticoizi de la nivelul tubului contort distal și al porțiunii ascendente a ansei lui Henle, o serie de perturbări metabolice care în final duc la modificările clinice din hiperaldosteronismul primar (figura 53) :

Creșterea reabsorbției de sodiu, determinând creșterea conținutului total de sodiu :

- circulant – creșterea natriemiei (fără a depăși 152 mmol/l, datorită creșterii presiunii de perfuzie și a factorului natriuretic atrial, ce determină un fenomen de „scăpare”) ;
- intracelular (prin modificarea permeabilității celulare, sodiul intră, iar potasiul iese din celulă), cu creșterea reactivității vasculare la agenții vasoconstrictori.

Creșterea reabsorbției de apă, consecutivă retenției de sodiu, determină creșterea volumului lichidian extracelular și plasmatic, fără edeme.

Depleție potasică (spontană în 80-90% dintre cazuri sau ușor indusă prin ingestie crescută de sodiu), prin blocarea reabsorbției, antrenând :

- secreție renală crescută de ioni de hidrogen (independentă de reabsorbția de sodiu), cu creșterea bicarbonaților plasmatici și alcaloză ;
- rezistență la hormonul antidiuretic ;
- nefropatie kaliopenică – scăderea capacității de concentrare (densitate sub 1.015, urină cu pH neutru sau alcalin, azotemie moderată). Evoluția prelungită duce la apariția de leziuni degenerative arteriolare și ale tubilor proximali ;
- scăderea toleranței la glucide ;
- hipokaliemia severă poate perturba funcția baroreceptorilor, determinând hipotensiune ortostatică.

Creșterea excreției de magneziu care, alături de alcaloză, poate determina crize de tetanie.

Depresia sistemului renină-angiotensină, element definitoriu al hiperaldosteronismului primar. Creșterea volumului plasmatic și a concentrației de sodiu inhibă activitatea celulelor juxtaglomerulare, ducând la supresarea secreției de renină, măsurabilă prin scăderea activității reninei plasmatice (ARP).

Alte efecte ale aldosteronului :

- fibroză miocardică, vasculară, renală ;
- efecte hipertensive directe prin mecanisme centrale ;
- creșterea numărului de canale de calciu cardiace.

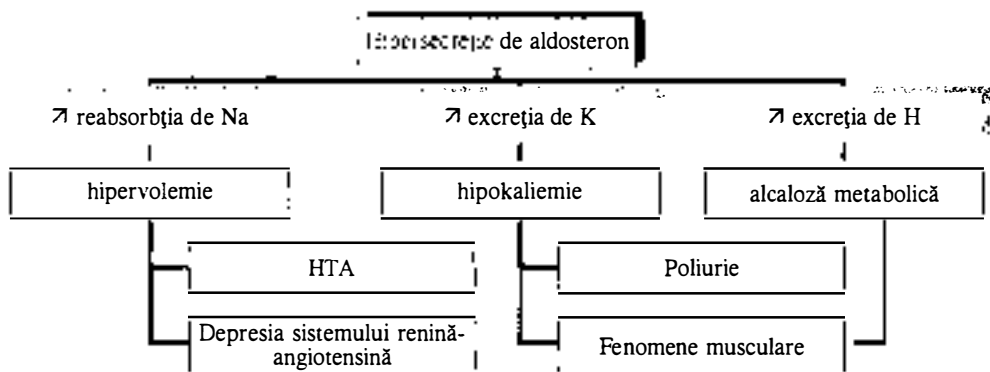


Figura 53. Fiziopatologia hiperaldosteronismului primar

Tablou clinic

Semnul clinic care atrage atenția este hipertensiunea arterială asociată cu hipokaliemia. La acestea se adaugă simptomatologia musculară și, dacă hipokaliemia este importantă, poliuria nocturnă. Aceste elemente pot fi grupate în trei sindroame caracteristice.

1. *Sindromul cardiovascular*

- *hipertensiunea arterială* :
 - constantă, sistolo-diastolică, cu valori moderate (200/100 mmHg) ;
 - în general bine tolerată, se poate totuși asocia cu cefalee, greață, vărsături ;
 - fund de ochi de stadiul I-II ;
 - relativ frecvent - hipotensiune ortostatică fără tahicardie reflexă ;
 - rar - hipertensiune malignă.
- *modificări ECG* :
 - hipertrofie ventriculară stângă moderată ;
 - subdenivelarea segmentului ST, applatizarea sau inversarea undei T, undă U ;
 - tulburări de ritm (extrasistole ventriculare, uneori chiar fibrilație ventriculară cu sincopă).

2. *Sindromul neuromuscular*

- *astenie musculară* de tip miasteniform :
 - predominant diurnă ;
 - cu jenă la deglutiție, ptoză palpebrală, imposibilitatea menținerii poziției capului.
- *accese paretice paroxistice* :
 - instalate brusc, cu revenire spontană ;
 - predominant la membrele inferioare, cu evoluție ascendentă ;
 - însoțite de diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase.
- *fenomene de hiperexcitabilitate neuromusculară* :
 - crampe, spasme musculare, acroparestezii ;
 - semnele Chvostek și Trousseau pozitive ;
 - rar, crize de tetanie generalizată, mai frecvente la femei.

3. *Sindromul reno-urinar* :

- *polidipsie* (restricția hidrică este rău tolerată, dar mai bine ca în diabetul insipid) ;
- *poliurie cu nicturie* (nemodificată de ADH) .

Se poate spune că :

- *hipertensiune + sindrom neuromuscular + sindrom poliuro-polidipsic = hiperaldosteronism.*

Diagnostic

Diagnosticul paraclinic presupune :

- deosebirea hiperaldosteronismului primar de altă cauză de hipertensiune ;
- identificarea tipului de hiperaldosteronism.

A. Date biologice (tabelul 31)

I. Teste bazale

1. Ionograma

a) sangvină

Hipokaliemia – criteriul de selecție a hipertensivilor care trebuie investigați este prezența hipokaliemiei ($< 3,5$ mmol/l). Nu trebuie uitat însă că 50% dintre subiecții cu hiperplazie și 12% dintre cei cu adenom pot avea valori mai mari. Kaliemia sub 4 mmol/l crește sensibilitatea testului (dar scade specificitatea).

Precauții :

- dietă normosodată (un regim hiposodat ar diminua pierderea renală de potasiu), la care se adaugă, în ultimele 4 zile, câte un gram de sare pe zi ;
- întreruperea medicației : spironolactona (3 săptămâni înainte), alte diuretice (1 săptămână înainte) ;
- recoltare trei zile consecutiv, fără garou, pentru a evita staza venoasă. Atenție ! – dacă recoltarea este dificilă, necesitând închiderea și deschiderea pumnului, potasiul poate intra în sânge din mușchiul solicitat. Nivelul potasiului crește la trecerea din clino- în ortostatism. Hipernatremia – sodiul poate fi moderat, crescut sau normal. Alcaloză metabolică, hipomagneziemie, hipercloremie.

b) urinară

Hiperkaliuria – peste 30 mEq/24 h (element esențial). Raportul Na/K urinar este scăzut.

2. Dozări hormonale

a) aldosteron

i. aldosteron sangvin

Condiții de recoltare : regim normosodat, cu adăugare a 1 g sare/zi cu 3-4 zile înainte de recoltare. Întreruperea tratamentului (timp dublu față de dozarea K). Minim 6 ore de repaus înaintea recoltării.

Valorile crescute confirmă diagnosticul de hiperaldosteronism (primar sau secundar) și permit eliminarea altor hipermineralocorticisme, în care valorile precursorilor sunt crescute, iar aldosteronul este normal sau scăzut. Valori normale = 3-14 ng/dl.

ii. aldosteron urinar

Măsurarea excreției urinare pe 24 ore a aldosteronului (în aceleași condiții de aport sodat ca și cele descrise anterior) furnizează informații asupra producției zilnice de aldosteron. Cel mai frecvent se dozează metaboliții aldosteronului, 18-glucuronid sau tetrahidro-aldosteron – *crescuți* în hiperaldosteronism.

- b) activitatea reninei plasmatice (ARP) este scăzută și nu crește după administrarea de diuretice sau dietă hiposodată. ARP normală sau crescută *exclude* hiperaldosteronismul primar. Valori normale 1-3 ng/ml/h ;
- c) *raportul aldosteron plasmatic/activitatea reninei plasmatice*. Aldosteronul plasmatic (AP) și activitatea reninei plasmatice (ARP) sunt determinate în ortostatism, fără a necesita condiții speciale de recoltare, dar de preferat înainte de orice tratament. Valoarea normală a raportului AP/ARP este în general în jur de 10, în timp ce în hiperaldosteronismul primar depășește, de obicei, 50. Raportul AP/ARP este un

foarte bun test *screening*, valoarea > 25 fiind considerată sugestivă pentru hiperaldosteronismul primar ;

- d) 18-hidroxicorticosteron. Dozarea acestui precursor este utilă pentru diferențierea adenomului de hiperplazie, în cel dintâi valorile 18-OH-corticosteronului fiind mult crescute. De altfel, modificările tuturor parametrilor discutați sunt mai mari în tumori (și mai ales în carcinomul glomerular) decât în hiperplazie.

II. *Testele dinamice* pot evidenția păstrarea patternului secretor normal, contribuind la diferențierea tipurilor de hiperaldosteronism primar : în adenom, secreția de aldosteron este autonomă, nesupersată de inhibitorii fiziologici.

1. *Încărcarea salină* (test periculos la persoanele cu hipertensiune severă) :

- dietă hipersodată (300 mEq NaCl sau 6-7 g de sare/zi timp de 4 zile) sau încărcare salină rapidă prin injectarea intravenoasă a 2 l NaCl 0,9% în 4 ore ;
- normal – aldosteronul scade. În adenomul Conn, valoarea sa rămâne nemodificată, în timp ce în hiperplazie există o scădere moderată.

2. *Testul la captopril* (inhibitor al enzimei de conversie) – considerat cel mai bun sau cel mai puțin rău test. Poate fi utilizat și la persoanele cu risc :

- se administrează 25 mg captopril ;
- după 2 ore, la persoanele normale și în hiperplazii aldosteronul scade, în timp ce în adenom valoarea sa nu se modifică.

3. *Testul postural* (8 ore de ortostatism) :

- se determină aldosteronul înainte și după 8 ore de ortostatism ;
- în mod normal, valoarea aldosteronului crește, fapt întâlnit și în hiperplazii ;
- în adenom aldosteronul scade.

4. *Testul la spironolactonă* (100 mg spironolactonă \times 4/zi 5 săptămâni) :

- în hiperaldosteronism, valoarea kaliemiei și a tensiunii arteriale se normalizează ;
- hipokaliemiile de altă natură nu sunt influențate.

Tabelul 31. *Teste biologice în hiperaldosteronismul primar*

	Na mmol /l	K mmol/ l	PAC ng/dl	ARP ng/ml/h	PAC/ ARP	18-OH ng/ml	Încărcare salină	Cap- topril	Test postural
adenom	N sau ↑	↓	↑↑	↓↓	> 25	↑	↔	↔	↓
carcinom	↑	↓↓	↑↑	↓↓	> 25	↑↑	↔	↔	↓
hiper- plazie	N	↓	↑	↓	> 25	N	↓	↓	↑

PAC = aldosteron plasmatic, ARP = activitatea reninei plasmatice, 18-OH = 18-hidroxicorticosteron,

↓ = scade aldosteronul, ↑ = crește aldosteronul, ↔ = aldosteronul nu se modifică

III. Particularități :

- *testul la dexametazonă* – în hiperplazia glucocorticoid supresibilă, după 1-2 g dexametazonă/zi timp de câteva săptămâni, valoarea aldosteronului și cea a TA se normalizează;
- *carcinom glomerular* – abundența precursorilor (nivel foarte crescut al 18-hidroxicorticosteronului), absența ritmului circadian.

B. Investigații imagistice

Rolul imagisticii este de a confirma natura unui hiperaldosteronism (sau de a o preciza pe cea încă incertă) și, mai ales, de a localiza leziunea.

1. *Venografia adrenală* este una dintre primele tehnici, puțin utilizată în prezent, din cauza riscului și a sensibilității scăzute (nu poate vizualiza tumorile sub 7 mm).
2. *Ecografia abdominală* :
 - *adenoamele* se vizualizează ca o masă rotundă sau ovală, cu ecogenitate scăzută. Diferențierea între tumorile benigne și maligne nu este posibilă ;
 - în *hiperplazii*, corticosuprarenalele își mențin caracteristicile ecografice, putând fi diferențiate de medulare.
3. *Tomodensitometria computerizată (CT)* poate evidenția adenoame cu diametrul > 8 mm. Ea poate diferenția mult mai bine adenomul de hiperplazie.
4. *Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)* nu este încă utilizată pe scară largă, dar nivelul său de rezoluție este mai bun, pentru tumorile mici, decât al CT.
5. *Scintigrama cu ¹³¹I-colesterol* localizează tumorile în 80% dintre cazuri :
 - principiul său pornește de la faptul că suprarenala corticală utilizează (deci captează) colesterolul pentru sinteza hormonală ;
 - în prealabil se blochează tiroida, prin administrare de iod stabil, și restul parenchimului corticosuprarenalian cu dexametazonă. Și aici dimensiunea tumorii este un factor limitant, la tumorile < 1 cm în diametru rata succesului fiind considerabil mai mică ;
 - rezultate : captare asimetrică după 2 zile în *adenoame* ; captare simetrică după 3 zile în *hiperplazii*.
6. *Cateterizarea venelor suprarenale* cu dozarea etajată a aldosteronului este utilă în tumorile unilaterale numai după ce alte tehnici nu au reușit să facă localizarea. În partea lezată, valoarea aldosteronului este de 10 ori mai mare decât în sângele periferic.

Diagnosticul pozitiv presupune mai întâi confirmarea, pe baza datelor clinice și biologice, a hiperaldosteronismului primar, și apoi, utilizând testele dinamice și imagistice, stabilirea tipului de hiperaldosteronism primar (figura 54).

Diagnostic diferențial

- I. *Diferențierea diverselor forme primare de exces de mineralocorticoizi* (tabelul 32)

A. Hiperaldosteronism primar

- 1+2. *Diferențierea adenomului glomerular solitar (APA) de hiperplazia idiopatică (IIA).*

a) clinic + biologic

APA – hipertensiune mai severă, hipokaliemie, ARP scăzută

- 18-hidroxicorticosteron crescut ;
- scădere posturală anormală a aldosteronului.

b) localizare :

- ultrasonografie, CT, IRM – localizare preoperatorie în 70% dintre cazuri ;
- cateterism venos selectiv – absența gradientului dreapta/stânga în hiperplazie ;
- scintigramă cu ^{131}I -colesterol – captare asimetrică după 48 h în APA ; captare simetrică după 72 h în IHA.

3. Carcinom glomerular :

- hipokaliemie foarte marcată ;
- valori mult mai mari ale mineralocorticoizilor și în special ale precursorilor.

4. Hiperplazia glucocorticoid supresibilă :

- răspuns pozitiv (supresie) la testul de dexametazonă ;
- 18-oxocortizol, 18-OH-cortizol urinari crescuți.

B. Alte forme de exces de mineralocorticoizi (tabelul 32)

Tabelul 32. Diferențierea cauzelor rare de hipermineralocorticism

Afecțiunea	Clinic	Particularități biologice
Sindrom adreno-genital * deficit de 11-hidroxilază	HTA + virilizare	aldosteron ↓, DOC ↑ (supresat de DXM)
deficit de 17-hidroxilază	HTA + - fete – amenoree - băieți – PHM	aldosteron, DOC ↑ supresate de DXM
Deficit de 11β-OH dehidrogenază	HTA	cortizon ↓, cortizol ↑
Sindrom Cushing *	tablou clinic caracteristic	cortizol și precursori ↑
Sindrom Liddle	HTA familială, precoce	aldosteron, ARP ↓

* A se vedea capitolele respective, PHM = pseudohermafroditism masculin, Rc = receptor.

II. Hiperaldosteronism secundar :

- tablou clinic similar, dar ARP crescută :
 - hipertensiune reno-vasculară – coarctare de aortă, stenoza arterei renale, anevrism, ateroscleroză ;
 - hipertensiune accelerată (malignă) – aldosteron crescut, ARP crescută, K normal ;
 - tumori secretante de renină – tumoră Wilms, hemangiopericitom, paraneoplasie ;
 - terapie estrogenică.

Tratament

Obiective :

- îndepărtarea sursei excesului de mineralocorticoizi ;
- corectarea perturbărilor electrolitice.

Principii :

- în tumori, intervenția chirurgicală este obligatorie, metodele medicale fiind paleative ;
- în hiperplazii, tratamentul chirurgical este de cele mai multe ori inutil.

Metode (tabelul 33)

1. Chirurgia

- **tipul de intervenție :**
 - tumori – *adenomectomie sau adrenalectomie unilaterală* (totală sau subtotală), în funcție de : diametrul tumorii, capacitatea invazivă, histologie ;
 - hiperplazie – chirurgia nu este recomandabilă ; se practică doar în formele rare de hiperplazie micro- sau macronodulară : *adrenalectomie subtotală*.
- **pregătirea preoperatorie :**
 - *spironolactona* : 200-400 mg/zi câteva săptămâni pentru a normaliza balanța potasică și a controla tensiunea arterială. Rezultatele favorabile la acest tratament pot prognoza o bună evoluție postoperatorie.
- **rezultate :**
 - normalizarea balanței electrolitice – imediat după intervenție ;
 - normalizarea tensiunii arteriale – poate necesita câteva luni. Normalizarea tensiunii arteriale în sindromul Conn este corelată cu perioada de evoluție și, mai ales, cu valorile preoperatorii ale tensiunii arteriale (procentaj mai mic de normalizare când valoarea tensiunii este mai mare). Procentajul global de normalizare este de 60-70%.

2. Tratamentul medicamentos

- **indicații :**
 - hiperplazia adrenală bilaterală ;
 - adenoame care nu au indicații operatorii ;
 - preoperator.

preparate :

a) spironolactona – antagonist competitiv al aldosteronului (la nivelul Rc mineralocorticoid) :

- **efecte adverse :**
 - *generale* – intoleranță gastrică, fenomene urticariene ;
 - *datorate activității antiandrogenice*.
- femei – dereglări menstruale ;
- bărbați – ginecomastie (dependentă de doză), scăderea libidoului, impotență ;
- doze – 200-400 mg/zi, 3-4 săptămâni preoperator ; 100-300 mg/zi în tratament îndelungat ;

- uneori spironolactona singură nu poate controla tensiunea arterială, fiind necesară asocierea unui tratament antihipertensiv adițional (cum ar fi blocanții de calciu).
- b) eplerenona – antagonist competitiv și selectiv al receptorului aldosteronic :
 - reducere semnificativă a activității progestative și antiprogesteronice prin gruparea 9,11 epoxid. Comparativ cu spironolactona, afinitatea față de receptorul androgenic este de 0,1%, iar față de receptorul progesteronic < 1%.
- c) amilorid – inhibitor al transportului tubular distal – *economizator de potasiu*, dar nu prin antagonism competitiv la nivelul receptorului mineralocorticoid :
 - doze – 10-40 mg/zi ;
 - controlează rareori tensiunea arterială la pacienți cu hiperplazie (fiind necesar un tratament antihipertensiv adițional).
- d) captopril – inhibitor al enzimei de conversie :
 - doze – 25-50 mg/zi ;
 - utilizat în hiperplazia bilaterală (în care captoprilul determină scăderea aldosteronului).
- e) dexametazona – în forma rară de hiperplazie glucocorticoid supresibilă :
 - doză – 0,75 mg/zi.
- f) cysplatina – utilizată în hiperaldosteronismul primar malign :
 - reacții adverse : gastrointestinale, hematologice, hipomagneziemie.

Tabelul 33. *Tratamentul diferitelor forme de hiperaldosteronism primar*

Leziune	Tratament preferențial	Rezultate postoperatorii
Adenom glomerular	chirurgie	70% cazuri normotensive după 1 an 53% după 5 ani
Hiperplazie bilaterală	spironolactona	normalizare imediată a hipokaliemiei normalizarea TA în 4-8 săptămâni
Carcinom glomerular	chirurgie, cisplatină	supraviețuire limitată
Hiperplazie glucocorticoid supresibilă	dexametazonă	normalizarea TA în câteva săptămâni

De reținut :

Prevalența : 6-12% dintre hipertensiunile arteriale.

Etiologie – cea mai frecventă : hiperplazia : > 2/3 dintre cazuri (inversarea raportului față de acum 25 de ani, când domina adenomul glomerular unilateral).

Suspiciune clinică :

- HTA cu hipokaliemie ;
- HTA rezistentă la tratament ;
- incidentalom suprarenalian și hipertensiune ;
- suspiciune de HTA secundară.

*Explorări**Biochimice :*

- K plasmatic (scăzut) și urinar (crescut) ;
- aldosteron (crescut) și renină/activitatea reninei plasmatice (scăzută) ;
- raport aldosteron/renină (crescut).

Atenție ! Multe medicamente interferă cu dozările (diureticele și în special spironolactona, IEC, sartani) – întrerupere cu 2-6 săptămâni înainte, eventual tratament cu blocați calcici, alfa-blocante.

Alte teste :

- dinamice – încărcare sodată, postural (mai puțin utilizate în prezent) ;
- teste utile pentru diagnosticul diferențial al hipermineralocorticismelor ;
- cortizol seric, precursori (DOC), testul de supresie la DXM.

Imagistică :

- CT/IRM ;
- scintigrama cu ^{131}I -colesterol.

*Tratament**Obiective :*

- eradicarea sursei de mineralocorticoizi ;
- echilibrarea balanței electrolitice.

Metode :

- *chirurgical* – adenoame ;
- *medicamentos* – hiperplazia :
- specific – spironolactona, eplerenona ;
- nespecific – economizatori de K, IEC, dexametazona (în hiperaldosteronismul glucocorticoid supresibil), cisplatina (carcinom).

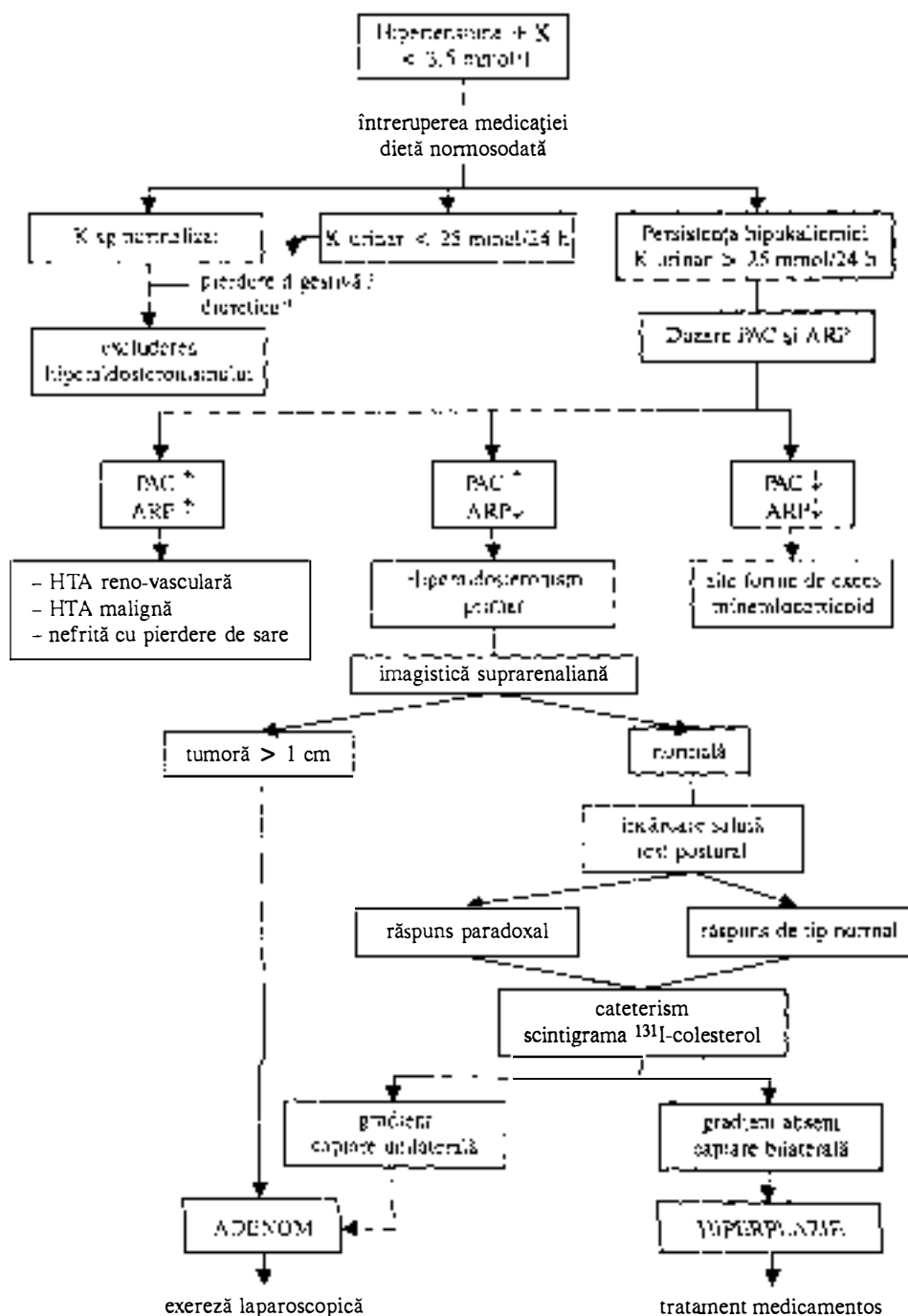


Figura 54. Diagnosticul hiperaldosteronismului primar
(după Lubetzki, Chanson, Guillausseau, 2000, modificat)

Medulosuprarenala

Carmen Vulpoi, Cristina Cristea, Cristina Preda

Medulosuprarenala (MSR), țesut înalt specializat ce face parte integrantă din sistemul nervos simpatic, intervine de fiecare dată când apare un stres sau o perturbare marcată a homeostaziei organismului. Secretă adrenalina și, în cantitate mai mică, noradrenalina, ambele cu rol atât periferic, cât și central, de neurotransmițători. Dopamina, a treia catecolamină naturală, este un neurotransmițător al sistemului nervos central.

Date importante

- 1805 – Cuvier diferențiază prima dată suprarenala medulară de cea corticală.
- 1907 – Stoltz izolează, purifică și sintetizează adrenalina.
- 1946 – Holtz – recunoașterea noradrenalinei (sintetizată în 1904) ca produs de secreție medulosuprarenaliană și ca neurotransmițător al sistemului simpatic.

Embriologie

Sistemul nervos simpatic își are originea în celulele primitive ale crestei neurale (simpato-gonii). La 6 săptămâni, un grup din aceste celule migrează de-a lungul venei centrale pentru a forma medulara suprarenală (MSR). Sub acțiunea EGF (*epidermal growth factor*), simpatogonia se transformă în feocromoblast, care se va maturiza formând feocromocitul. La 12 săptămâni apar, la nivelul medulosuprarenalei, granulele de stocare. Feocromocitele (celulele cromafine) se găsesc și în alte părți ale sistemului nervos simpatic, formând paraganglioame (lateroaortice), organul lui Zukerkandl (anterior arterei mezenterice), plexuri simpatică abdominale.

Anatomie

Structura macroscopică :

- situare – în mijlocul corticosuprarenalei, între cele două structuri neexistând o demarcație clară ;
- greutate – ambele MSR cântăresc cca 1 g (10% din totalul suprarenalelor) ;
- inervație – fibrele paraganglionare ale sistemului nervos simpatic – mediație colinergică ;
- vascularizație :
 - arterială – derivată din arterele adrenale superioară (ram al arterei frenice inferioare), mijlocie (direct din aortă) și inferioară (din artera renală) ;
 - sistem vascular port cu dublă capilarizare (cortico- și medulosuprarenaliană), conținând concentrații crescute de steroizi corticosuprarenalieni ;
 - drenaj venos : MSR dreaptă – direct în vena cavă ; MSR stângă – vena renală.

Structura microscopică :

- *celule cromafine (feocromocite)*, denumire derivată de la colorarea în brun (*pheo*) a granulațiilor secretorii prin reacție cu bicromatul de potasiu care oxidează noradrenalina și adrenalina în melanină. Conțin numeroase *granule cromafine* ce seamănă cu granulele terminațiilor nervilor simpatici. Granulele au rol în secreția și stocarea catecolaminelor, dar și a altor mediatori noncatecolamine.

Hormonii medulosuprarenalei

Biosinteza catecolaminelor pornește de la *tirozină*, care provine din alimentație sau este sintetizată în ficat din fenilalanină (figura 55). Proporția adrenalinei și noradrenalinei variază în funcție de specie. La om, suprarenalele conțin 85-90% adrenalina.

Tirozina pătrunde prin transport activ în celulele cromafine și este transformată în *dihidroxifenilalanină* (Dopa) sub acțiunea tirozinhidroxilazei. Următorul pas este conversia Dopa în *dopamină* (DA), sub acțiunea dopadecarboxilazei, enzimă aflată în toate țesuturile, urmată de conversia DA în *noradrenalina* (NA), catalizată de dopamin- β -hidroxilaza, enzimă ce nu se găsește decât în neuroni. În fine, catalizată de PNMT (feniletanolamin-N-metil-transferaza), NA este convertită în *adrenalină* (A).

Două dintre enzimele implicate joacă un rol particular :

- *tirozin-hidroxilaza, enzima-cheie* : reglarea biosintezei catecolaminelor implică modificări atât în activitatea, cât și în rata de sinteză a tirozin-hidroxilazei. Catecolaminele exercită un feedback negativ asupra activității tirozin-hidroxilazei ;
- *PNMT* (feniletanolamin-N-metil-transferaza), care se găsește numai la nivelul MSR și în câțiva neuroni centrali. Activitatea sa este controlată de cortizol, al cărui transfer de la nivelul corticalei este asigurat de sistemul port local.

Stocarea. Catecolaminele sunt stocate în granule electron-dense de cca 1 μ m în diametru. Aceste granule conțin, pe lângă catecolamine, *ATP* (raport molar 4 : 1), cu rol de a menține stabilitatea osmotică a granulelor, *cromogranine*, cu rol probabil în modularea eliberării catecolaminelor, alte peptide active, inclusiv *ACTH*, *VIP* (peptidul vasoactiv intestinal), *encefaline*.

Secreția catecolaminelor este mediată de eliberarea *acetilcolinei* de la nivelul terminațiilor fibrelor preganglionare. Noradrenalina are un important rol în modularea propriei eliberări, inhibând-o prin intermediul receptorilor α_2 ai membranei presinaptice și stimulând-o prin receptorii β . Majoritatea stimulilor (între care cel mai important este stresul) determină o creștere mai mare a adrenalinei decât a noradrenalinei.

Metabolizarea. Semiviața catecolaminelor este foarte scurtă, iar acțiunea lor se termină repede. Hormonii liberi sunt îndepărtați prin mai multe mecanisme :

- *eliminare urinară* (cca 5%) ;
- *recaptare celulară*, care este în același timp un mecanism de inactivare și de refacere a rezervelor ;
- *catabolismul*, care urmează două căi principale :
 - metoxilarea, controlată la nivel hepatic de *catecol-o-metil-transferaza* (COMT), având ca rezultat *metanefrina* (MN) și *normetanefrina* (NMN) ;
 - oxidarea, sub acțiunea *monoaminoxidazei* (MAO). Aldehida dihidroximandelică rezultată este metoxilată pentru a da *acidul vanil-mandelic* (AVM).

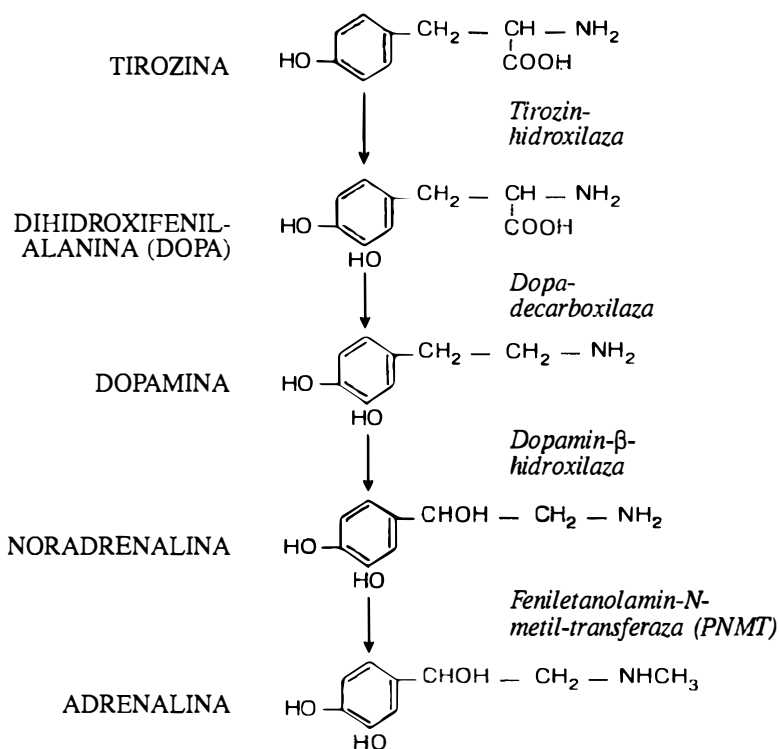


Figura 55. Sinteza hormonilor medulosuprarenalieni

Acțiune

Efectele fiziologice ale catecolaminelor sunt mediate de *receptorii adrenergici* situați la suprafața celulelor efectoare. Sunt cunoscute cinci tipuri de receptori adrenergici, cu particularități de afinitate și acțiune: receptorii *beta-adrenergici*, cu subtipurile β_1 , β_2 , β_3 și *alfa-adrenergici*, cu subtipurile α_1 și α_2 . Afinitatea lor pentru adrenalină și noradrenalină este diferită: dar e în general mai mare pentru adrenalină decât pentru noradrenalină (tabelul 34).

Tabelul 34. Caracteristicile interacțiunii receptorilor adrenergici cu substanțele agoniste și antagoniste

Receptor	Agoniști	Antagoniști	Efecte asupra activității adenilat ciclazei
Alfa 1	$A \geq NA > I$	prazosin > fentolamina	nici unul
Alfa 2	Aceleasi ca α_1	fentolamina > prazosin	scade
Beta 1	$I > A = NA$	metoprolol > butoxamina	crește
Beta 2	$I > A >> NA$	butoxamina > metoprolol	crește
Beta 3	derivați de tiazolidindione	?	crește

A = adrenalina, NA = noradrenalina, I = isoproterenol

Medierea se face, pentru receptorii α_1 , prin *fosfolipaza C* și *inozitol-trifosfat*, iar pentru receptorii β și α_2 , prin *adenilat-ciclază* și *cAMP*. În timp ce receptorii β determină, printr-o proteină G stimuloare (G alfa s), activarea adenilat-ciclazei cu creșterea consecutivă a cAMP, receptorii α_2 sunt în raport cu o proteină G inhibitoare, având ca rezultat scăderea activității adenilat-ciclazei și deci o scădere a producției de cAMP.

Efectele fiziologice

Din moment ce acționează asupra mai multor tipuri de receptori, efectul catecolaminelor este o rezultantă, un același țesut putând avea mai multe tipuri de receptori ale căror variații funcționale pot duce la echilibru. Efectele catecolaminelor în funcție de receptor sunt sumarizate în tabelul 35.

Schematic, cele mai importante sunt următoarele :

- α_1 – vasoconstricție ; hiperglicemie ;
- α_2 – inhibare presinaptică a catecolaminelor, prin recaptarea noradrenalinei ; agregare plachetară ;
- β_1 – tahicardie (creșterea frecvenței și a forței de contracție miocardice) ; lipoliză ;
- β_2 – bronhodilatație ; glicogenoliză musculară ;
- β_3 – prevenirea/reducerea obezității, scăderea rezistenței la insulină.

Principalul rol al medulosuprarenalei este adaptarea la orice situație critică – hipoglicemie, hipotensiune, frig, exercițiu fizic, stres fizic sau psihic. În timpul acestor stimulări, secreția de adrenalină poate crește de zeci de ori.

Principalele *reacții adaptative* mediate de catecolamine sunt :

- *hemodinamice* :
 - stimulare cardiacă globală (β_1) ;
 - vasoconstricție – subcutanată, splanhnică, renală (α_1) ;
 - vasodilatație – cord, creier, musculatură striată (β_2).
- *metabolice* :
 - activarea glicogenolizei hepatice (α_1 , β_2) ;
 - glicoliză musculară (β_2) ;
 - lipoliză (β_1) ;
 - lipoliză, termogeneză (β_3).

Modificări comportamentale – prin catecolaminele centrale.

Reglarea secreției este *neurogenă*, prin fibre preganglionare simpatice, cu receptori nicotinici, și periferică, la nivel de *receptor*, prin *up-* și *down-regulation*.

Tabelul 35. Efectele catecolaminelor

Țesut	Efect					Rezultat
	alfa 1	alfa 2	beta 1	beta 2	beta 3	
<i>cord</i>			cronotrop + inotrop + dromotrop +		inotrop - (?)	<i>tahicardie</i>
<i>artere</i>	vasoconstricție			vasodilatație	vasodilatație	<i>HTA</i>
<i>vene</i>		vasoconstricție				
<i>m. bronsică</i>	contractie			relaxare		<i>bronhodilatație</i>
<i>m. uterină</i>	contractie					
<i>m. iriană</i>	contractie			relaxare		<i>midriază</i>
<i>m. scheletică</i>				glicogenoliză		<i>lactacidoză</i>
<i>ficat</i>	glicogenoliză			glicogenoliză		<i>hiperglicemie</i>
<i>pancreas cel. β</i>		↓ secreția de insulină		↑ secreția de insulină		
<i>pancreas cel. α</i>				↑ secreția de glucagon		
<i>aparat juxtaglomerular</i>				secreție de renină		
<i>țesut adipos</i>			↑ lipoliza		↑ consumul energetic ↑ termogeneza ↑ lipoliza	↑ AGL-ul ↑ glicerolul
<i>glande sudoripare</i>	hipersudorație					
<i>trombocite</i>		agregare				

Feocromocitomul

Carmen Vulpoi, Cristina Cristea

Date importante

- 1908 – Alezais și Peyron definesc paraganglionul.
- 1921 – Pick denumește feocromocitomul.
- 1961 – J. Sipple descrie asocierea feocromocitomului cu carcinom tiroidian medular ; caracterul familial al afecțiunii este recunoscut un an mai târziu.

Definiție

Feocromocitomul este o tumoră derivată din celulele cromafine ale medulosuprarenalei capabile să secrete amine biogene și peptide, inclusiv adrenalină, noradrenalină și dopamină. Excesul de catecolamine determină clinic hipertensiune arterială paroxistică și/sau alte crize neurovegetative.

Tumori derivate din celule cromafine extraadrenale sunt denumite *paraganglioame* (sau feocromocitoame extraadrenale). Manifestări clinice similare pot fi datorate și altor tumori secretante de catecolamine : chemodectome, ganglioneuroame.

Clasificare. Etiopatogenie

Frecvență : < 1 % din totalul hipertensiunilor (morbidity – 1-2/100.000 persoane) :

- 90% originare în suprarenale (10% extraadrenale – paraganglioame) ;
- 90% tumoră unilaterală ;
- 90% tumoră benignă.

Poate surveni la orice vârstă, de la mica copilărie până la bătrânețe. Frecvența este cu puțin mai mare la femei decât la bărbați.

Clasificare :

- *sporadic* :
 - 90% dintre cazuri :
 - tumoră solitară, situată de obicei în suprarenala dreaptă ;
 - morfologic – dimensiuni în general mici (majoritatea < 100 g), culoare roz, virând rapid, prin oxidare, spre brun. Din tumoră se pot extrage catecolamine a căror concentrație pe gram de țesut este semnificativ superioară celei normale ;
 - mai puțin de 10% dintre feocromocitoame sunt maligne, caracter ce poate fi stabilit fie intraoperator, pe baza infiltrării sau a metastazelor, fie postoperator, datorită recurențelor locale sau a metastazelor.
- *familial* :
 - feocromocitomul familial, singur sau combinat cu alte elemente, are o transmitere autosomal dominantă cu penetranță incompletă. El se asociază de obicei cu alte tumori aparținând sistemului APUD. Diagnosticul de feocromocitom poate fi primul element în favoarea prezenței unei neoplazii endocrine multiple (MEN – vezi capitolul „Neoplaziile endocrine multiple”).

- a) *neoplazia endocrină multiplă tip 2* – prezentă la 50 % dintre pacienți ;
- b) *neoplazia endocrină multiplă tip 2A* (MEN 2A – sindromul Sipple) :
 - asociază feocromocitom (derivat din hiperplazie medulară, frecvent bilateral), carcinom tiroidian medular și hiperparatiroidism.
- c) *neoplazia endocrină multiplă tip 2B* (MEN 2B – sindromul Gorlin) :
 - mai rară decât MEN 2A ;
 - include feocromocitom, carcinom medular tiroidian și neuroame mucoase multiple (prezente la toți pacienții, localizare mai frecvent orală), frecvent asociate cu habitus marfanoid ;
 - cca 1/2 dintre pacienți prezintă tabloul complet.
- d) *hemangioblastomatoza retiniană și cerebeloasă* (sindrom von Hippel-Lindau) :
 - feocromocitomul se întâlnește la 10-25 % dintre probanți ;
 - se asociază cu hemangioame neurale, chisturi viscerale, hipernefrom.
- e) *neurofibromatoza* (boala Recklinghausen) :
 - în serii mari, feocromocitomul este prezent la mai puțin de 1 % dintre cazuri. Pe de altă parte, 5 % dintre cazurile cu feocromocitom prezintă neurofibromatoză ;
 - forma parțială include 5-6 pete *café au lait*, cifoscolioză, deformări vertebrale.

Fiziopatologie

Expresia clinică a feocromocitomului este urmarea *excesului de catecolamine* (la care se adaugă encefalinele și alte amine biogene) și traduce „de manieră caricaturală” efectele vasculare (hipertensiune arterială), cardiace (tahicardie), metabolice (hiperglicemie, lipoliză) ale acestora.

Efectele cardiovasculare sunt cele mai pregnante, datorându-se în mare parte acțiunii catecolaminelor la nivel de receptori (α – vasoconstricție, β_1 – creșterea contractilității și a frecvenței cardiace), dar și unei acțiuni directe (toxicitate directă la nivelul fibrei miocardice).

Simptomatologia clinică a feocromocitoamelor depinde de :

- *tipul de secreție a tumorii*

Majoritatea tumorilor intra- și extraadrenale secretă mai ales norepinefrină, cu predominanța efectelor alfa-constrictoare, ducând deci la apariția hipertensiunii. Unele tumori intraadrenale secretă predominant epinefrină, ale cărei efecte beta, vasodilatatoare, pot determina hipotensiune. În tumorile care secretă predominant dopamină, tensiunea arterială poate fi normală.

Alături de catecolamine, o serie de alte peptide pot fi secretate de feocromocitoame : ACTH, GH-RH, GHIH (acestea trei de la nivelul tumorilor adrenale, nu și extraadrenale), eritropoietină, PTH-RP, ANF, VIP. Aceste secreții determină asocierea a numeroase alte simptome pe lângă cele determinate de catecolamine, cum ar fi acromegalie, *flush*, diaree apoasă.

- *dimensiunea tumorii*

Tumorile mici (≤ 50 g), având un *turnover* crescut și eliberând catecolamine active, nemetabolizate, iar cele mari (> 50 g), cu *turnover* lent, eliberând produși de degradare a catecolaminelor. Tumorile mici au tendința de a elibera predominant adrenalină.

- *răspunsul tisular*

Expunerea prelungită la concentrații crescute de catecolamine determină *down-regulation* și fenomene de tahifilaxie la nivelul receptorilor α (cu reducerea manifestărilor clinice).

Tablou clinic

Elementul cardinal este *hipertensiunea*, uneori inconstantă, în general continuă, cu manifestări paroxistice. Nu există o corelație între nivelul catecolaminelor și existența hipertensiunii, unii pacienți putând avea perioade de tensiune normală în pofida nivelelor crescute de catecolamine circulante, iar episoadele bruște de hipertensiune putând să nu fie asociate cu o creștere a catecolaminelor plasmatice.

În general, hipertensiunea este paroxistică la 48 % dintre pacienți, persistentă la 29 %, iar 13 % au tensiune arterială normală.

1. *Hipertensiunea arterială paroxistică* este manifestarea clasică a feocromocitomului. Simptomatologia crizei este consecința eliberării masive de catecolamine de la nivelul tumorii, cu stimularea consecutivă a receptorilor adrenergici.

Caracteristicile crizei :

- *debut brutal* ;
- *circumstanțe declanșatorii* :
 - efort fizic (chiar minim), compresie abdominală, masă copioasă, medicamente (histamina, antidepresivele triciclice, metoclopramida) ;
 - aceste circumstanțe nu sunt întotdeauna prezente (crize declanșate fără cauză aparentă).
- *hipertensiunea arterială* :
 - valori foarte mari, uneori depășind posibilitățile obișnuite de măsurare ;
 - poate fi ignorată din cauza duratei foarte scurte a creșterii.

Elemente asociate :

- *cefalee* :
 - simptomul cel mai comun (80 % dintre cazuri) ;
 - localizare occipitală sau frontală (mai rar generalizată) ;
 - foarte intensă, de obicei cu senzație pulsatilă.
- *tahicardie* :
 - rezultat al stimulării receptorilor β_1 ;
 - până la valori foarte mari, uneori tahiaritmie, percepută de pacient ca *palpitații* rapide în 64 % dintre cazuri (palpitațiile pot apărea și în absența tahicardiei).
- *transpirații* :
 - întâlnite în 61 % dintre cazuri ;
 - abundente, profuze, generalizate ;
 - datorate scăderii pierderii de căldură (vasoconstricție generalizată), metabolismului excesiv, stimulării glandelor sudoripare prin efect α .
- *alte manifestări* :
 - *paloare* (42 %), uneori *flush*-uri, răcirea extremităților ;
 - *dureri* pectorale, abdominale (asociate uneori cu alte simptome digestive – greață, vărsături, constipație) ;
 - *tremurături*, piloerecție, ocazional parestezii ;
 - *anxietate* marcată, senzație de moarte iminentă.

- *sfârșitul crizei* este dominat de o senzație de epuizare, se poate însoți de bradicardie reflexă, congestie tegumentară, hipotensiune (vasodilatație), poliurie ;
- *durata crizelor* este variabilă, de la câteva minute la câteva ore (în general sub 15 min.), cu o frecvență de câteva crize pe săptămână ;
- odată cu evoluția bolii, frecvența crizelor crește, dar caracteristicile ei nu se modifică semnificativ (la un același pacient *crizele se repetă practic identic*).

Asocierea hipertensiune + cefalee + tahicardie + transpirații este în 90% dintre cazuri determinată de feocromocitom.

2. Hipertensiunea arterială permanentă

Deși este definitorie pentru feocromocitom, *criza paroxistică* se întâlnește doar în 50% dintre cazuri, elementul cel mai comun fiind *hipertensiunea* (cu sau fără paroxisme), prezentă în 80-90% dintre cazuri.

Caracteristici :

- în general *severă*, ocazional malignă ;
- *refractară la tratamentul antihipertensiv* convențional – element util pentru diagnostic. Răspunde însă la tratamentul α -blocant utilizat în hipertensiunea esențială (prazosin, labetalol) ;
- în caz de evoluție malignă, răsunetul este în primul rând cerebro-ocular (*modificări de fund de ochi severe*, stadiile III-IV, rapid instalate) ;
- elemente asociate utile pentru diagnostic :
 - *pusee paroxistice* apărute pe fondul hipertensiunii permanente, semănând într-o oarecare măsură cu cele detaliate anterior ;
 - *hipotensiune ortostatică* ;
 - *anxietate, scădere ponderală, transpirații profuze*.

3. Alte elemente diagnostice

Hipotensiunea ortostatică :

- prezentă la numeroși pacienți. La pacienți cu hipertensiune netratată, scăderea semnificativă a tensiunii în ortostatism trebuie să sugereze diagnosticul ;
- mecanisme probabile – scăderea volumului plasmatic, scăderea tonusului reflexelor posturale ca urmare a expunerii prelungite la catecolamine. Feocromocitoamele pot secreta și o neuropeptidă cu acțiune vasodilatatoare (adrenomedulina), dar contribuția sa la apariția hipotensiunii nu este cunoscută.

Manifestări cardiace – domină în unele cazuri simptomatologia :

- *angină pectorală, infarct miocardic* – pot apărea în afara unei coronaropatii (posibil din cauza creșterii consumului de oxigen și spasmului coronarian), cardiomiopatii (hipertrofică sau congestivă) ;
- *aritmii* (tahicardie supraventriculară, fibrilație atrială, extrasistolie – frecvent ventriculară, bradicardie sinusală) ; tulburări de conducere (bloc de ram drept sau stâng) ; modificări ECG nespecifice de fază terminală, în absența unei ischemii coronariene ;
- *edem pulmonar necardiogen* (rar). Mecanisme posibile : intrarea lichidului extracelular în compartimentul central, creșterea tonusului venos pulmonar, lezarea endoteliului capilar pulmonar.

Alte afecțiuni asociate (simptome gastrointestinale):

- greață, vărsături, dureri abdominale;
- constipație – efect direct al CA de inhibare a contracției mușchilor intestinali;
- diaree apoasă asociată cu hipokaliemie și aclorhidrie (WDHA, sindromul Verner-Morrison) – producție ectopică de VIP;
- colelitiază – 15-20%.

Diabet zaharat sau intoleranță la glucide (mai ales în crize) – inhibarea eliberării insulinei (α -receptori), stimularea gliconeogenezei hepatice (β -receptori).

Hipercalcemie – asociere cu hiperparatiroidism (MEN 2A) sau hipersecreție de PTH-RP.

Policitemie – scăderea volumului plasmatic, creșterea eritropoietinei.

Tabelul 36. *Manifestări clinice sugestive pentru feocromocitom*

Hipertensiune – persistentă sau paroxistică

- variații tensionale mari (cu sau fără hipotensiune ortostatică);
- paroxisme bruște (cu sau fără hipertensiune) provocate de stres, medicamente, manipulare a tumorii;
- rareori pacienți cu tensiune constant normală.

Asocieri particulare:

- debut neobișnuit – copil, tânăr, în sarcină;
- caracter familial;
- boli asociate: carcinom tiroidian medular (MEN 2A, 2B), hiperparatiroidism (MEN 2A), neuroame mucoase (MEN 2B), neurofibromatoză, hemangioblastomatoză retino-cerebeloasă;
- prezența unui incidentalom suprarenalian.

Semne și simptome asociate:

- cefalee;
 - transpirații;
 - tahicardie;
 - anxietate/hiperexcitabilitate;
 - greață, vărsături;
 - dureri toracice sau abdominale;
 - paloare;
 - scădere ponderală.
-

Complicații:

- ale hipertensiunii – retinopatie, nefropatie, accidente vasculocerebrale, encefalopatie hipertensivă, edem pulmonar acut, insuficiență cardiacă congestivă;
- cardiomiopatia catecolică (datorată hipoxiei miocardice, distrugerii miocardului prin inotropism excesiv, dar și toxicității directe a catecolaminelor). Cauză de moarte subită;
- hipotensiune arterială și șoc (după o criză hipertensivă, declanșate de un traumatism);
- hemoragie intratumorală, anevrism disecant de aortă.

Diagnostic

Etape diagnostice :

- suspiciunea bolii în fața unei simptomatologii sugestive ;
- confirmarea excesului de catecolamine ;
- localizarea tumorii.

I. Diagnostic clinic

O regulă importantă este *screenarea oricărui pacient care are simptome chiar larvate sugestive pentru feocromocitom*. Câteva categorii de pacienți necesită o investigare riguroasă. Suspiciunea diagnosticului pornește de la elemente specifice, sumarizate în tabelul 36.

II. Diagnostic biologic

Deoarece feocromocitomul reprezintă un grup eterogen de tumori secretante, nu există o analiză care să atingă singură acuratețea de 100%. O regulă importantă este *screenarea pentru feocromocitom chiar și a pacienților ale căror simptome sunt doar vag sugestive pentru feocromocitom*.

A. Dozări hormonale

1. *Deteminări bazale* (valorile normale sunt sumarizate în tabelul 37) – dozările se fac de preferință prin HPLC.

a) dozări urinare

Diagnosticul de feocromocitom poate fi în general confirmat pe baza dozării eliminărilor urinare pe 24 ore de catecolamine și metaboliți.

Precauții – urina trebuie colectată în 24 de ore, acidifiată și menținută la temperaturi scăzute. Pacientul este de preferință în repaus la pat. Eliminarea posibilelor surse de eroare – medicamente (levodopa, metildopa, IMAO), alimente (alimente care conțin vanilie – dacă determinăm AVM, banane).

Tabelul 37. *Valori bazale normale ale catecolaminelor și ale metaboliților lor*

Determinare	Valoare normală
Dozări plasmatic	
NA	150-400 pg/mL
A	25-100 pg/mL
Dozări urinare	
NA + A	< 500 µg/24 h
AVM	< 7 mg/24 h
MT (NMN + MN)	< 1,3 mg/24 h

NA = noradrenalina, A = adrenalina,

AVM = acid vanil-mandelic, MT = metanefrine

Deteminări :

- *catecolamine urinare libere – examen-cheie* pentru diagnosticul feocromocitomului (specificitate și sensibilitate mare : > 98 %) ;
- *metaboliții urinari* (depășesc de obicei de 3 ori valorile normale) :
 - *acidul vanil-mandelic (AVM)* – sensibilitatea și specificitatea sa sunt însă destul de scăzute ;
 - *metanefrinele totale* (metanefrina – MN – și normetanefrina – NMN) – fiind un examen rapid și ieftin, cu o mare specificitate și sensibilitate, sunt utilizate ca *test de screening*.

b) dozări plasmatice

N.B. : dozarea în poziție șezândă poate da rezultate fals pozitive.

Catecolamine plasmatice – dozarea catecolaminelor plasmatice nu trebuie *utilizată ca test de screening*, ele putând avea mari variații ca urmare a influenței diverșilor factori de stres. Dozarea NA este un test mai bun, < 3% dintre pacienții testați pe serii mari având valori fals negative.

Metanefrinele plasmatice libere – considerat în prezent cel mai bun test în diagnosticul feocromocitomului. Superioritatea acestui test este dată de faptul că metanefrinele sunt produse continuu prin metabolismul catecolaminelor produse de celulele feocromocitomului, ceea ce contrastează cu secreția episodică de catecolamine. În plus, hiperstimularea simpatică poate determina creșterea eliberării de catecolamine, în timp ce metanefrinele rămân nemodificate. Atât în forma ereditară, cât și în cea sporadică sensibilitatea și specificitatea MT libere sunt superioare dozării catecolaminelor plasmatice. Creșterea metanefrinelor de > 4 ori peste intervalul de referință sugerează etiologia tumorală.

Cromogranina serică (CgA) – este o proteină stocată și eliberată împreună cu catecolaminele în medulosuprarenală și veziculele neuronale simpatice. Secreția și dozarea sa nu sunt influențate de tratamentul hipertensiunii, dar, deși sensibilitatea sa este destul de bună (86%), specificitatea este scăzută deoarece *clearance*-ul CgA este preponderent renal și chiar și o disfuncție renală moderată poate determina creșteri importante ale cromograninei.

Efectuată în condiții corespunzătoare, combinația dintre catecolamine plasmatice (A + NA) > 2.000 pg/ml cu metanefrine urinare (NMN + MN) > 1,8 mg/24 h are o acuratețe diagnostică de 98%.

2. *Teste dinamice*

a) teste de supresie

Testul la fentolamină (Regitină) :

- *alfa-blocant cu acțiune rapidă*. Blocarea receptorilor α duce la o scădere rapidă a valorilor tensionale (cu minim 35 mmHg tensiunea sistolică și cu 25 mmHg tensiunea diastolică), fără a modifica valorile catecolaminelor ;
- utilizat la pacienți hipertensivi la care evaluarea clinică sugerează un feocromocitom. Scăderea semnificativă a TA sugerează nu numai diagnosticul, dar și eficiența blocării α -adrenergice ;
- se administrează 1-5 mg fentolamină i.v. Pacientul este în clinostatism, cu un cateter intravenos, pentru administrarea unui adrenomimetic în caz de prăbușire a tensiunii arteriale.

Testul la clonidină :

α_2 -agonist reduce nivelul catecolaminelor plasmatice prin scăderea tonusului simpatic. În mod normal sau în creșterea de cauză neurogenă a catecolaminelor se produce o scădere a tensiunii arteriale cu 50 mmHg și o scădere a nivelului catecolaminelor plasmatice. În feocromocitom, tumora nefiind înervată, catecolaminele nu sunt modificate :

- util când valorile catecolaminelor sunt crescute la valori intermediare (figura 56) sau când nu se pot face determinări în condiții de repaus ;
se administrează 300 μ g p.o. sângele fiind recoltat după 2-3 ore.
- b) teste de stimulare – din cauza riscului crescut pe care îl prezintă, sunt rar folosite.
agenți utilizați – glucagon, histamina, tiramina ;
contraindicații – angină pectorală, modificări ritmice, simptomatologie severă în crize ;
precauții – monitorizare a tensiunii arteriale, cateteci intravenos, fentolamină.

Testul la glucagon :

- glucagonul eliberează catecolaminele din feocromocitom, dar nu și din suprarenalele normale ;
testul este util în identificarea hiperplaziei bilaterale la pacienți cu carcinom medular tiroidian la care MET urinare sunt normale ;
- siguranța testului crește dacă în prealabil se administrează α -blocante sau nifedipină, care nu influențează secreția de catecolamine ;
după administrarea 1 mg i.v. 90% dintre pacienții cu feocromocitom prezintă un atac adrenergic (catecolaminele cresc de 3 ori, tensiunea arterială crește cu 40 mmHg).

Testul presor la rece (istoric) – la persoanele normale, imersia mâinilor în apă la 4 °C (apă cu gheață) duce la creșterea tensiunii arteriale. În feocromocitom, tensiunea arterială nu se modifică semnificativ.

B. Teste nespecifice

- intoleranță la glucide, creșterea glicemiei ;
- creșterea hematocritului ;
- creșterea acizilor grași liberi ;
- hipercalcemie.

III. *Localizare* – necesară în vederea confirmării diagnosticului și a intervenției chirurgicale, trebuie să succeadă investigațiilor biochimice.

Ultrasonografia abdominală :

formațiune rotundă sau ovală, bine delimitată, localizată în special la nivelul suprarenalei drepte ;
nu există criterii ecografice de diferențiere între tumorile benigne și cele maligne.

Tomografia computerizată :

- în prezent, metoda cea mai utilizată pentru diagnosticarea tumorilor intraadrenale ;
- tumora având în general diametrul > 2 cm, la momentul diagnosticului poate fi bine vizualizată ;
- poate localiza și tumori abdominale extraadrenale (pedicul renal, de-a lungul aortei).

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) :

- evită radiațiile ionizante și este indicată în sarcină ;
- la pacienții confirmați biochimic are cea mai mare sensibilitate ;
- permite diferențierea între o tumoră corticală și un feocromocitom : feocromocitoamele apar hiperintense față de ficat în T_2 , alte tumori apar isointense.

Scintigrama cu metaiodbenzilguanidină marcată cu iod 131 (^{131}I -MIBG) sau 123 (^{123}I -MIBG) :

- analog de guanetidină, substrat pentru procesul de captare a aminelor, similar structural cu adrenalina, cu proprietatea de a se concentra la nivelul celulelor cromafine, indiferent de localizarea lor (are deci avantajul de a vizualiza și tumorile ectopice). Captarea se produce prin intermediul sistemului transportor noradrenergic, iar metabolizarea este minimă ;
- în prealabil se blochează tiroida cu iod stabil ;
- medulosuprarenala normală nu dă imagini clare ; tumorile cromafine, chiar și cele foarte mici, sunt vizualizate după 24-72 ore.
- specificitate 95-100 % , sensibilitate 90 % ;
- limite :
 - captarea MIBG poate fi inhibată de unele medicamente (labetalol, rezerpina, blocanții canalelor de calciu, antidepresivele triciclice, simpatomimeticele, tranchilizante etc.) ceea ce face necesară oprirea lor cu o săptămână înainte ;
 - poate fi negativă în unele tumori maligne din cauza dediferențierii care duce la pierderea sistemului transportor noradrenergic ;
 - poate fi captată și în alte tumori (neuroblastoame, carcinom medular tiroidian, carcinoid).

Emisia tomografică de pozitroni (PET) cu 6- (^{18}F)fluorodopamina :

- dopamina este un substrat mai bun chiar decât noradrenalina pentru sistemul transportor noradrenergic. Raportul concentrării flux sangvin/țesut al (^{18}F)-DA este > 1.000 , permițând o foarte bună vizualizare ;
- avantajele și dezavantajele față de scintigrama cu MIBG sunt sumarizate în tabelul 38.

Arteriografia, venografia – fiind mai invazive, presupun un grad de risc. Dezvoltarea noilor tehnici imagistice le-a trecut pe un plan secundar.

Cateterizarea venelor suprarenale cu dozarea etajată a catecolaminelor – mai puțin utilă decât în tumorile corticosuprarenale, deoarece medulosuprarenala normală secretă cantități mari de catecolamine în timpul procedurii. Predominanța noradrenalinei în afluentul venos sugerează prezența unui feocromocitom, deoarece, în mod normal, adrenalina este prezentă într-un procentaj semnificativ mai mare.

Tabelul 38. *Compararea metodelor scintigrafice de localizare a feocromocitoamelor : PET vs MIBG*

Avantajele PET	Avantajele scintigramei cu MIBG
<ul style="list-style-type: none"> - iradiere mai mică - lipsa necesității de a bloca tiroida - imaginile pot fi realizate imediat (captare rapidă a dopaminei) și nu după 24-48 h ca în cazul MIBG (care nu este o catecolamină) - calitate superioară a imaginii 	<ul style="list-style-type: none"> - cost de două ori mai mic - scanare a întregului corp (de regulă, PET permite doar scanarea de la gât la pelvis)

Diagnostic diferențial

Simptomatologia pleiomorfă a feocromocitomului face dificil atât diagnosticul pozitiv, cât și cel diferențial. Principalele afecțiuni pentru care trebuie făcut diagnosticul diferențial sunt :

- hipertensiunea de orice tip, esențială și secundară ;
- cefaleea vasculară (incluzând migrena) ;
- tireotxicoza (hormonii tiroidieni cresc receptivitatea la catecolamine ; o serie de simptome din tireotxicoză se suprapun cu cele ale feocromocitomului) ;
- hipoglicemia (caracterizată clinic printr-un sindrom adrenergic) ;
- afecțiunile neuropsihice (în special atacurile de panică) ;
- carcinoid ;
- simptomatologia neurovegetativă de menopauză ;
- ingestia de agenți simpatomimetici.

Tratament

Extirparea chirurgicală este singurul tratament curativ.

Obiective :

- distrugerea sursei de catecolamine (tumoră, metastaze) ;
- neutralizarea efectelor excesului de catecolamine – tratamentul complicațiilor.

Principii :

- prima urgență este criza hipertensivă ;
- prezența sarcinii sau a complicațiilor modifică schema terapeutică ;
- excizia tumorii este obligatoriu urmată de control controlateral și abdominal ;
- excizia feocromocitomului *precedă* excizia altor tumori asociate.

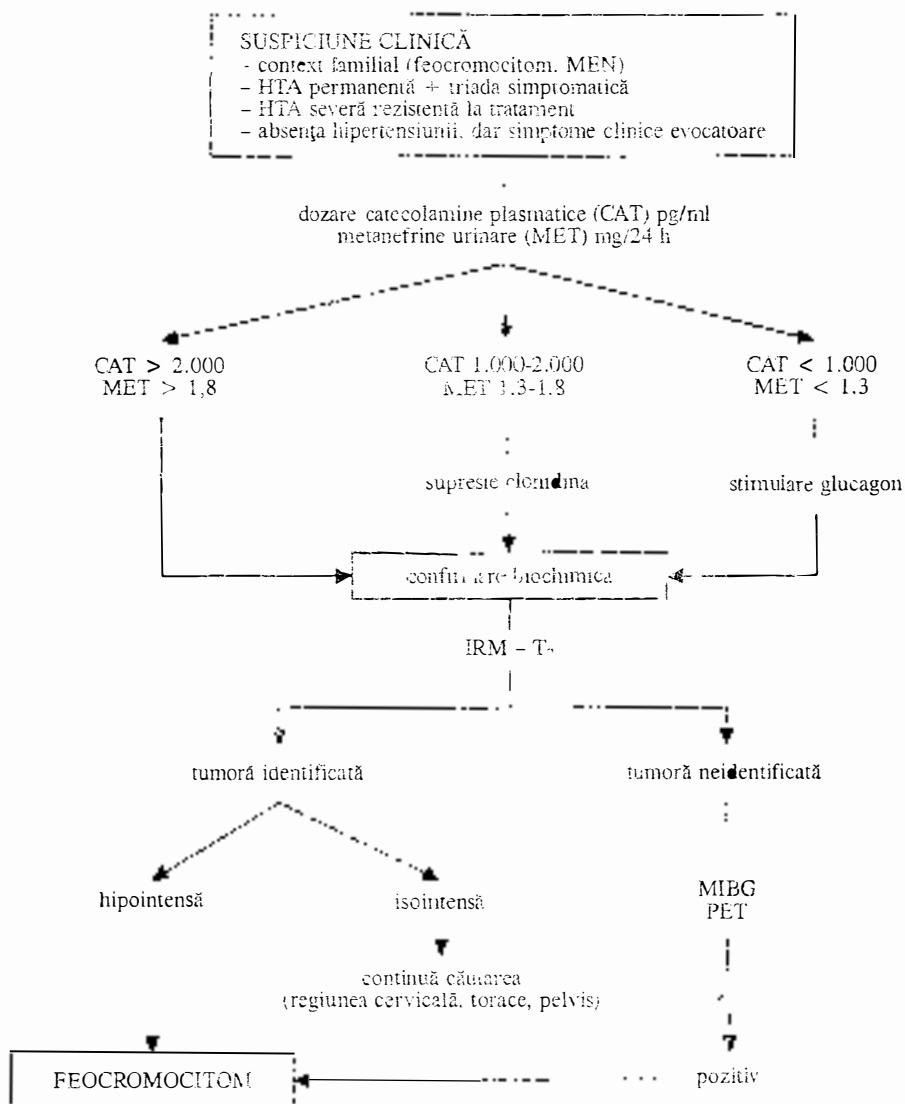


Figura 56.

*Tipuri de medicamente utilizate**alfa-blocante :*

- bun control al tensiunii arteriale și al paroxismelor ;
- cresc volumul sangvin ;
- ameliorează insuficiența cardiacă și angina pectorală (scad postsarcina) ;
- fentolamina, fenoxibenzanlina -α-blocante neselective ;
- prazosin - α1-blocant (avantaje : mai puțin efecte secundare, acțiune relativ scurtă).

- beta-blocante :
 - *se administrează numai după instituirea alfa-blocării* (fără α -blocante în prealabil, pot determina o creștere paradoxală a tensiunii prin blocarea vasodilatației β -mediate, în special în hipersecreția de adrenalină – efectele noradrenalinei asupra β_2 -receptorilor vasodilatatori sunt minime) ;
 - propranolol – util în tahicardii dezvoltate sub α -blocante, în aritmii induse de catecolamine, în angină și hipersudorație.

Alfa- și beta-blocant :

- labetalol – efect α -blocant mai puțin eficient, ceea ce ar putea diminua influența asupra tensiunii arteriale.

Inhibitori ai sintezei de catecolamine :

- metirozina (α -metil-p-tirozina) – utilizată de tirozin-hidroxilază ca precursor, rezultă produși inactivi. Trebuie utilizată în asociere cu α -blocante.

Blocanții canalelor de calciu :

- relaxează musculatura netedă arteriolară și scad rezistența vasculară periferică prin inhibarea eliberării intracelulare de calciu mediată de NA și/sau influxul transmembranal de calciu ;
- avantaje :
 - în doze de 30-90 mg/zi, sistemul de transport gastrointestinal al nifedipinei (GITS) normalizează TA la pacienții hipertensivi și previne răspunsul hipertensiv la stimulare ;
 - nu produc hipotensiune ortostatică ;
 - previn spasmul coronarian și miocardita induse de catecolamine ;
 - în cazuri mai rezistente, blocanții de calciu pot fi asociați cu blocanți specifici ai receptorilor α_1 .

Tratament adjuvant – antiaritmice (β -blocante, lidocaina), digitalo-diuretic, antidiabetic (insulină sau antidiabetice orale), refacerea volemiei (α -blocante, perfuzii lichidiene).

Tratamentul crizei :

- *fentolamină :*
 - 1-5 mg i.v., repetabil la 30 min. (în funcție de valorile tensiunii), până la 15 mg ;
 - în caz de persistență a valorilor crescute, și numai după administrarea fentolaminei, se poate asocia propranolol 5 mg i.v.
- *nitroprusiat de sodiu (Nipride) :*
 - 1 μ g/kg/min i.v. (flacon de microperfuzie, ecranat) ;
 - în caz de supradozaj, se va interveni cu un preparat adrenergic (noradrenalina).

Tratamentul chirurgical

Intervenția chirurgicală este mult mai riscantă decât cea adresată oricărei alte tumori, de dimensiuni similare, nesecretante de catecolamine.

Succesul intervenției chirurgicale necesită cooperare între chirurg, anestezist și endocrinolog (internist).

Tratamentul preoperator – cu 1-2 săptămâni înainte de intervenție :

- când valorile tensionale sunt mari, terapia specifică este absolut necesară. Clasic, se începe cu α -blocante, crescând treptat doza (*fenoxbenamină, fentolamină, prazosin*). Hipotensiunea arterială poate fi marcată la începutul tratamentului, dar dispăre odată cu realizarea blocării adecvate. În cazul apariției tahicardiei sau al aritmiilor, se pot asocia β -blocante ;
- seriile de feocromocitoame raportate în literatură nu susțin necesitatea unui tratament preoperator în absența hipertensiunii arteriale, incidentele și accidentele fiind comparabile. Acest fapt poate fi explicabil prin progresele în tehnicile de anestezie și monitorizare, ca și prin existența medicamentelor rapid active, capabile să corecteze modificările hemodinamice subite.

Tratamentul intraoperator

- *monitorizare* – TA, ECG, PVC, temperatură, pCO_2 , pO_2 ;
- *premedicație* : diazepam, scopolamină, *tratament intraoperator* : fentolamină (5 mg/oră i.v. sau în perfuzie), umplere volemică (4-5 L), trusă pentru prevenirea crizelor hipotensive (noradrenalina) sau hipertensive (α -blocante) ;
- *intervenția chirurgicală* – extinderea depinde de localizarea preoperatorie. Când localizarea preoperatorie nu a putut fi realizată, este necesară explorarea completă a ambelor suprarenale și a lanțului simpatic abdominal. La pacienții cu forme familiale este necesară extirparea ambelor suprarenale ;
- este importantă extirparea întregii suprarenale, pentru a evita recurențele ;
- mortalitatea intraoperatorie < 2-3% .

Tratamentul postoperator – continuarea monitorizării, umplere lichidiană, evitarea hipoglicemiei. Evitarea administrării medicamentelor ce stimulează eliberarea de catecolamine timp de o săptămână (pacientul trebuie considerat ca având depozite excesive de CA la nivelul terminațiilor simpatice).

Urmărirea postoperatorie – evaluarea catecolaminelor – la externare, imediat în caz de reapariție a simptomelor, la 1-3 luni și apoi anual, dacă pacientul rămâne asimptomatic.

Tratamentul situațiilor particulare

- leziuni inoperabile :
 - *tratament farmacologic* – α -blocante ; blocante ale sintezei catecolaminelor (metiramina) ;

- *chimioterapie* – dacarbazina, vincristina, ciclofosfamida, în asociere. Posibil răspuns tumoral sau hormonal, dar fără ameliorarea prognosticului ;
 - *embolizare tumorală* ;
 - *radioterapie externă* – în general ineficace, cu excepția unor cazuri localizate ;
 - *radioterapie cu ^{131}I -MIBG* – doar $\frac{1}{4}$ dintre pacienți captează suficient MIBG pentru a fi eficient. Efectul se instalează lent.
- asociere cu sarcina :
 - la pacientele netratate, nașterea naturală este fatală atât pentru făt, cât și pentru mamă. Odată diagnosticul pus, se începe imediat tratamentul cu α -blocante ;
 - în primele două trimestre, după pregătirea pacientei, intervenția trebuie realizată rapid, cu minimum de manevre de localizare (se preferă IRM). Riscul avortului spontan în timpul intervenției este mare. În trimestrul 3 se efectuează laparotomie, care permite realizarea simultană a cezarienei și a exciziei tumorii.

Prognostic

- *supraviețuirea postoperatorie* :
 - feocromocitoame benigne – supraviețuirea se apropie de cea a populației normale ;
 - feocromocitoame maligne – supraviețuirea la 5 ani este sub 50 %.
- *evoluția hipertensiunii* :
 - rezecția completă a tumorii vindecă hipertensiunea în cca 75 % dintre cazuri ;
 - persistența hipertensiunii (25 %) se datorează coexistenței unei hipertensiuni esențiale sau modificărilor vasculare ireversibile induse de catecolamine. Răspunde la tratamentul antihipertensiv uzual.

De reținut :

Prevalența : 0,5-2 % dintre hipertensiunile arteriale.

Etiologie – cea mai frecventă : origine suprarenaliană, unilaterală (90%).

Suspiciune clinică :

- HTA (criza hipertensivă este caracteristică, dar HTA poate fi și permanentă) asociată cu cefalee, tahicardie, transpirații ;
- semne de hipermetabolism – slăbire, termofobie, intoleranță la glucide.

Explorări

Biochimice :

- metanefrine – urinare (test de *screening*) sau plasmatice – preferabile dozării catecolaminelor.

Genetice :

- trebuie efectuate dacă există istoric familial de feocromocitom, pacientul are < 50 ani, există tumori multiple, maligne sau bilaterale.

Imagistică :

- CT/IRM – inițial centrate pe abdomen și pelvis, apoi, dacă nu se vizualizează imaginea, toraco-cervical ;

- scintigrama cu ^{131}I -MIBG ;
- emisia tomografică de pozitroni (PET) cu 6-(18F) fluorodopamina.

Tratament

Obiective :

- distrugerea sursei de catecolamine (tumoră, metastaze) ;
- neutralizarea efectelor excesului de catecolamine – tratamentul complicațiilor.

Principii :

- prima urgență este criza hipertensivă ;
- prezența sarcinii sau a complicațiilor modifică schema terapeutică ;
- excizia tumorii este obligatoriu urmată de control controlateral și abdominal ;
- excizia feocromocitomului *precedă* excizia altor tumori asociate.

Metode

Chirurgical – intervenție laparoscopică – tratamentul de elecție.

Medicamentos – preoperator ; în caz de eșec/imposibilitate de utilizare a altei metode :

- α -blocante (prazosin – selectiv, fentolamina), β -blocante (numai după α - blocante), α - și β -blocante (labetalol), inhibitori ai sitezei de catecolamine (metirozina – neoplazii) ;
- în criză – fentolamină, nitroprusiat de sodiu intravenos.

GONADELE

*Voichița Mogoș, Carmen Vulpoi, Cristina Preda,
Maria Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Simona Mogoș*

Prin producția de gameți, sincronizată cu aceea de hormoni, gonadele guvernează comportamentul reproductiv și sexual.

Date importante

- 357 î.e.n. – Hipocrat a descris amenoreea de exercițiu și sindromul amenoree-galactoree.
- 130-200 e.n. – Galen a emis teoria „izomorfismului” gonadelor la cele două sexe, teorie care, susținută de Aristotel, a dominat gândirea medicală și filosofică vreme de peste un mileniu.
- 98-138 e.n. – Soranus din Efes pare să fi oferit prima descriere a ovarului.
- 1514-1564 – Andreas Vesalius, profesor de anatomie și chirurgie la Universitatea din Padova, a dat primul tratat medieval de anatomie, *De Humani corporis fabrica*, descrierea foliculului ovarian și probabil a corpului galben. Cunoștințele de embriologie și anatomie a aparatului genital au progresat mult prin lucrările lui Fabricius și Fallopius ; problemele de fiziologie au rămas obscure. Leonardo da Vinci a efectuat desene ale ovarului.
- 1672 – Reinier de Graaf are meritul descrierii foliculului ovarian și a corpului galben în lucrarea sa *De mulierum organis*.
- 1670 – Leuwenhoek și Hartsoeker au descoperit că lichidul seminal conține milioane de „animalicule” și au emis ipoteze asupra fertilizării.
- 1849 – Berthold a demonstrat efectele masculinizante ale implantării testiculului la clapon.
- 1876 – Oskar Hertwig demonstrează penetrația ovulului de către spermatozoid, iar între 1853 și 1854, Newport a descris complet procesul fecundației. Aceste demonstrații nu au încheiat însă disputa între preformiști, cei care considerau că fătul este deja prezent în miniatură în ovul (oviști) sau în „animaliculi” (animaliculiști), și epigeniști, care admiteau ipoteza fecundației.
- 1884 – Brown Sequard a studiat efectele de „întinerire” exercitate de implantele testiculare.
- 1896 – Kanuer și Halban au descris efectele ovarului asupra tractului genital feminin, studiind efectele castrării și reimplantării ovarului.
- 1910-1913 – Adler și Feller au produs extracte de ovar și de placenta cu capacitate de a determina estrus-ul la animale de experiență.
- 1911 – Pezard a obținut un extract testicular eficient ca potențial masculinizant.
- 1927 – Doisy și Butenandt au izolat estrona din urină.
- 1931 – Butenandt a identificat androsteronul, în 1935 Laqueur a izolat testosteronul din extract testicular, iar ulterior Ruzieko, Wittstein și Butenandt au realizat sinteza acestuia.

- 1931 – Claus și Fevold au demonstrat că extractele hipofizare au acțiune gonadotropă.
- 1932 – Butenandt a marcat, prin descoperirea estrogenilor cu acțiune prelungită, debutul utilizării terapeutice a acestora.
- 1935 – Mc Corquodale a izolat estradiolul din ovarul porc.
- 1940 – Inhoffen a realizat sinteza estradiolului și progesteronului.
- 1946 – Markee a identificat controlul hipotalamic al hipofizei.
- 1958 – Pinkus realizează prima „pilulă contraceptivă” din estrogeni și progestative de sinteză.
- 1968 – Brukovski și Wilson au identificat dihidrotestosteronul, iar ulterior Anderson și Liao au descoperit receptorul nuclear pentru acest steroid.
- 1958 – Schally și Guillemin au identificat Gn-RH-ul.
- 1976 – Ferrin a demonstrat caracterul pulsatil al secreției de Gn-RH.

Testiculul

Voichița Mogoș, Maria Christina Ungureanu

Genele considerate responsabile pentru diferențierea testiculară sunt situate la nivelul brațului scurt al cromozomului Y, între centromer și zona pseudoautosomală (regiunea determinantă de sex-Y, SRY). Aceste gene codifică o proteină capabilă să se lege de ADN, factorul de determinare testiculară (TDF), responsabilă de diferențierea celulelor germinale primordiale în spermatogonii, a celulelor suport derivate din epiteliul celomic în celule Sertoli și a celulelor interstițiale derivate din mezenchimul crestei genitale în celule Leydig.

Testiculul este format și funcțional de la 8 săptămâni de gestație și din acest moment preia întregul program de sexualizare prenatală. Prin androgeni, testosteron și dihidrotestosteron (DHT), testiculul determină diferențierea canalelor deferente și ejaculatorii din canalele lui Wolff și dezvoltarea în sens masculin a derivatelor din sinusul urogenital : fuziunea plicelor uretrale și formarea penisului, dezvoltarea glandului din tuberculul genital, fuzionarea plicelor genitale pentru a forma scrotul și dezvoltarea prostatei.

Celulele Sertoli ale testiculului embrionar produc un hormon polipeptidic denumit „hormonul (factorul) de inhibiție mülleriană” (MIH sau MIF), care inhibă dezvoltarea canalelor lui Müller.

Anatomia testiculului

Testiculul adult este un ovoid cu volumul mediu de $18,6 \pm 4,8$ ml (DS). Lungimea sa medie este de 4,6 cm (limite între 3,5 și 5,5 cm), iar grosimea de 2,6 cm (limite între 2,1 și 3,2 cm). Fiecare testicul adult conține 200 m de tubi seminiferi care reprezintă 80-90% din masa gonadei masculine, 350 de milioane de celule Leydig și o rețea de vase, limfatice și nervi, toate incluse într-o stromă bogată în fibroblaști.

Testiculul conține două compartimente funcționale : compartimentul germinal reprezentat de tubii seminiferi și compartimentul endocrin format din celule interstițiale Leydig.

Tubii seminiferi adulți, cu un diametru de aproximativ 165 μ m, conțin celulele liniei seminale și celulele Sertoli cu funcție nutritivă și hormonală. Celulele Sertoli au baza

situată pe membrana bazală a tubilor seminiferi și emit spre interiorul tubului un sistem de prelungiri citoplasmice asemănătoare ramurilor unui arbore, care constituie un sistem de lacune ce adăpostesc celulele germinale în diferite stadii de maturare. Între celulele Sertoli și cele ale liniei spermatice se stabilesc interrelații anatomice, care permit un permanent schimb de material nutritiv, și relații paracrine, prin care celulele Sertoli controlează spermatogeneza și sunt permanent informate asupra stadiului și calității spermatogenezei.

Celulele Sertoli prezintă în apropierea membranei bazale joncțiuni strânse care separă compartimentul bazal, care conține spermatogonii, de cel luminal, care conține celulele liniei spermatice în curs de maturare. Bariera hemato-testiculară, formată de joncțiunile celulelor Sertoli, are rolul de a proteja celulele liniei spermatice de orice factor agresiv toxic sau imunologic vehiculat de sânge și de a nu permite contactul între celulele sistemului imunocompetent și celulele liniei spermatice, care în cursul diferențierii achiziționează numeroase antigene specifice.

Compartimentul interstițial intertubular conține celulele Leydig, mari, poliedrice, conținând picături de colesterol, care reprezintă substratul steroidogenezei.

Spermatogeneza

Spermatogeneza implică trei procese : multiplicarea celulelor germinale, meioza, care permite achiziționarea garniturii haploide de cromozomi și formarea structurilor destinate să asigure protejarea informației genetice, motilitatea și suportul energetic al spermatozoidelor. La specia umană, spermatogeneza durează 74 ± 4 zile. Din perioada fetală și până la pubertate, numărul de spermatogonii crește de la 300.000 la 600 de milioane pentru fiecare gonadă.

Spermatogeneza se desfășoară sub control endocrin și paracrin și implică următoarele etape (figura 57) :

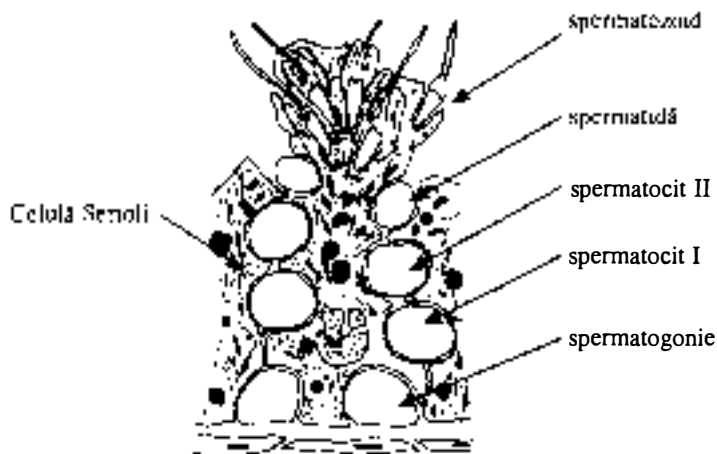


Figura 57. *Spermatogeneza* (după Griffin și Wilson, 1991)

1. *Diviziuni mitotice succesive* prin care spermatogoniile trec prin faza de spermatogonie întunecată, spermatogonie palidă de tip A și de tip B pentru a da naștere fiecare la 16 spermatocite primare cu $2N$ cromozomi.
2. *Evoluția spermatocitelor primare* prin prima meioză către spermatocite secundare haploide (N cromozomi) și apoi prin a doua meioză către spermatoide. Fiecare spermatogonie poate da potențial 64 de spermatoide, dar jumătate din materialul spermatic se pierde inevitabil în timpul meiozei.
3. *Transformarea spermatidelor în spermatozoizi* (spermiogeneză).

Spermiogeneza este un proces complex, perfect coordonat, de reorganizare a structurilor spermatoidei. Cromatina devine densă, iar nucleul se orientează excentric, la polul cranial al celulei. În apropierea sa, imediat sub mantaua de proteine bazice care acoperă spermatozoidul, se dezvoltă din aparatul Golgi acrozomul, piesă esențială pentru perforarea zonei *pellucida* a ovulului în timpul fecundației. Din centriol se dezvoltă aparatul ciliar, care constituie centrul cozii, iar mitocondriile se organizează în spirală de la gâtul spermatozoidului până la anulus, asigurând energia necesară motilității cozii.

Transportul spermatozoizilor prin epididim durează 12-21 de zile. Prostata furnizează spermatozoizilor material energetic (fructoză) și prostaglandine. Inițial, spermatozoizii sunt relativ imaturi și au o modestă capacitate de fertilizare. Aceasta se desăvârșește în timpul pasajului la nivelul epididimului și în căile genitale feminine (capacitație), printr-un proces incomplet elucidat.

Controlul spermatogenezei este un proces complex, cu componente endocrine și paracrine, în care celulele Sertoli au un rol crucial (figura 58).

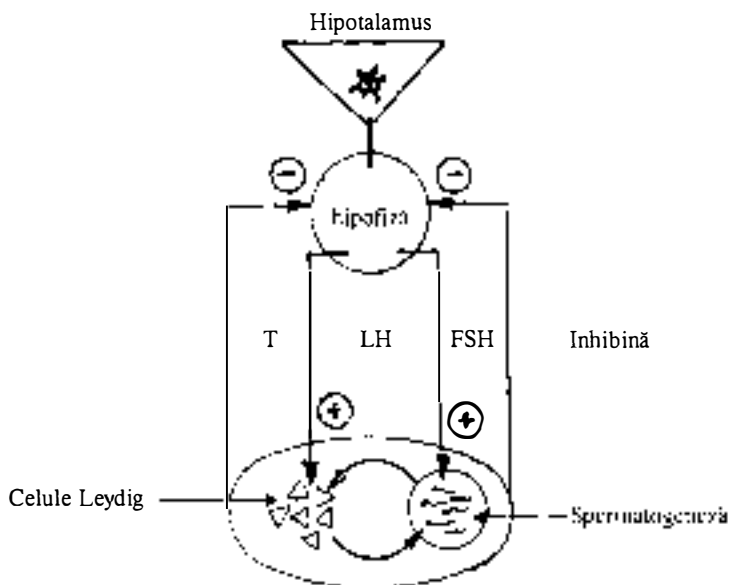


Figura 58. Controlul funcției testiculare

Sub influența descărcărilor pulsatile de Gn-RH (*gonadotropin-releasing hormone*) de la nivelul centrului tonic din hipotalamusul mediobazal (eminența mediană), celulele gonadotrope produc și eliberează FSH și LH.

FSH este necesar pentru inițierea spermatogenezei la pubertate și pentru completa dezvoltare a spermatidelor. La nivelul celulelor Sertoli, FSH induce producția unei proteine apropiate ca structură și funcție de SHBG (*sex hormone binding globulin* – globulina care leagă hormonii sexuali), denumită ABP (*androgen binding protein* – proteina care leagă androgenii). ABP constituie elementul care transportă testosteronul și DHT produs de celulele Leydig, din mediul peritubular la nivelul tubilor seminiferi, unde androgenii ating concentrațiile foarte mari necesare spermatogenezei.

FSH influențează indirect producția de androgeni, stimulând formarea de receptori pentru LH la nivelul celulelor Leydig.

LH stimulează producția de androgeni de la nivelul celulelor Leydig. Aceștia sunt necesari meiozei și pot menține spermatogeneza, cu condiția ca aceasta să fie inițiată de FSH.

În cadrul sistemului hipofiză-tubi seminiferi, controlul de tip feedback este asigurat de inhibine. Acestea sunt două proteine formate din două subunități : subunitatea α , care este comună, și subunitățile βA și βB , care prin combinare cu subunitatea α dau inhibinele A și B, care au ambele rolul de a inhiba secreția de FSH fără a o afecta pe aceea de LH. Celulele Sertoli fagocitează corpii reziduali, reprezentând fragmente din citoplasma spermatidelor eliminate în cursul detașării spermatidelor de polul apical al celulelor Sertoli, fiind în consecință permanent informate asupra intensității și calității spermatogenezei. În urma integrării acestor informații, celulele Sertoli sintetizează inhibine care controlează negativ secreția de FSH. Celulele Sertoli au și calitatea de a aromatiza androgenii, producând estrogeni care inhibă de asemenea secreția de FSH. Atunci când spermatogeneza este absentă sau profund perturbată, producția de inhibine se reduce și FSH crește. Nivelele exagerate ale FSH constituie un indicator care certifică fidel anomalii severe ale spermatogenezei, motiv pentru care determinarea FSH reprezintă un element esențial în evaluarea infertilității masculine. Nivelele suprafiziologice de androgeni inhibă de asemenea FSH, explicând rolul contraceptiv al androgenilor în exces.

Controlul paracrin al spermatogenezei

Coordonarea spermatogenezei este asigurată și prin controlul paracrin, care implică informații chimice produse de celule și care acționează asupra celulelor din imediata vecinătate. ABP, ceruloplasmina, activatorul plasminogenului, diferiți factori de creștere constituie elemente de reglare paracrină prin care celulele Sertoli controlează spermatogeneza. Variațiile ciclice ale dimensiunilor și funcțiilor celulelor Sertoli în raport cu dinamica spermatogenezei implică un control paracrin exercitat de celulele liniei spermatice asupra celulelor Sertoli.

Celulele Sertoli produc probabil materiale care reglează paracrin funcția celulelor Leydig, crescând numărul de receptori de LH de la nivelul acestora, fapt care ar putea explica hiperplazia adenomatoasă a celulelor Leydig, care poate apărea în situațiile în care spermatogeneza este definitiv compromisă (de exemplu, sindromul Klinefelter). Celulele Leydig produc pe lângă testosteron, angiotensină, β -endorfină, prostaglandine, care acționează asupra celulelor Sertoli și asupra celulelor peritubulare. Anomalii subtile ale controlului paracrin al spermatogenezei ar putea constitui explicația unor infertilități masculine.

Funcția endocrină a testiculului

A. Celulele Leydig produc steroizi sexuali :

- androgeni : testosteron (T), dihidrotestosteron (DHT), care au la bază nucleul androstan cu 19 atomi de carbon ;
- estrogeni : 17β -estradiol (cu nucleul estran cu 18 atomi de carbon) în cantități reduse ;
- mici cantități de progestageni (cu nucleul pregnan cu 21 atomi de carbon).

B. Celulele Sertoli produc hormoni cu structură polipeptidică :

- MIH – hormonul de inhibiție mülleriană (*müllerian inhibiting hormone/factor*) ;
- inhibinele A și B.

Sinteza de androgeni presupune conversia colesterolului în testosteron, guvernată de 5 enzime (figura 59) :

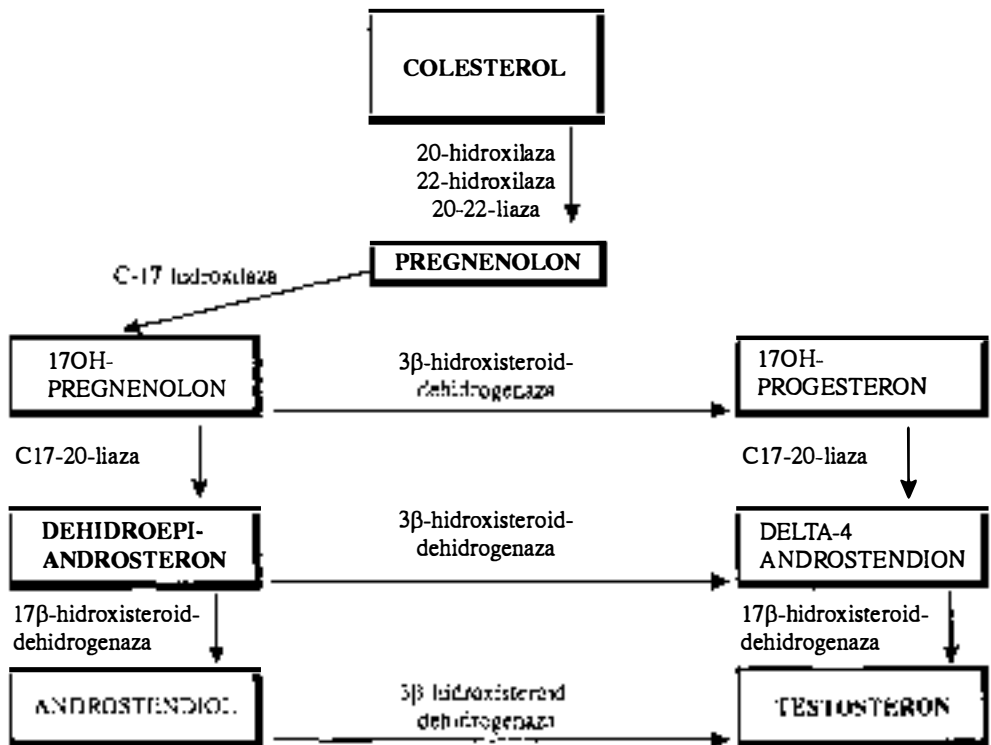


Figura 59. Biosinteza androgenilor testiculari

LH controlează etapa transformării colesterolului în pregnenolon, etapă limitantă a sintezei și, prin aceasta, controlează întreaga rată de producție a testosteronului, care este principalul produs al steroidogenezei testiculare. În afara celor 5-6 mg de testosteron

produse zilnic, testiculele mai sintetizează dihidrotestosteron (DHT), androstendion și androsteron.

Transportul plasmatic și metabolismul testosteronului

La bărbat, 2% din testosteron circulă în stare liberă, 44% circulă legat de SHBG (*sex hormone binding globulin*) și 54% legat de albumină. Testosteronul liber este direct accesibil țesuturilor, iar fracțiunea legată de SHBG constituie un rezervor din care steroidul este eliberat în funcție de necesitatea tisulară locală, prin interacțiunea dintre proteinele vectoare și glicocalixul endotelial.

Concentrația plasmatică de SHBG este controlată de estrogeni și hormonii tiroidieni, care cresc SHBG, și de androgeni, care scad SHBG. Variații importante ale SHBG pot altera semnificativ concentrația de testosteron total și liber.

La nivel tisular, testosteronul poate fi utilizat direct sau transformat într-un metabolit mult mai activ – dihidrotestosteron (DHT) – prin intermediul unei enzime numite 5 α -reductază. La nivelul ficatului, testosteronul (T) este transformat în androsteron și etiolonol, care sunt eliminați ca 17-ketosteroizi urinari, iar DHT este metabolizat în androstendiol și androstentriol. Anumite țesuturi transformă prin aromatizare testosteronul în estradiol (creier, ficat, țesut adipos). Activitatea aromatazei este stimulată de gonadotrofina corionică și inhibată de DHT. Estrogenii produși la nivelul creierului modulează comportamentul sexual masculin, dar rolul fiziologic al estrogenilor periferici este mai puțin elucidat.

Acțiunile fiziologice ale androgenilor. Receptorul de androgeni

Acțiunile androgenilor la nivelul celulelor-țintă sunt mediate de către receptorul intracelular de androgeni, care aparține unei superfamilii de factori de transcripție dependente de liganți specifici, din care fac parte receptorii tuturor hormonilor steroizi, ai hormonilor tiroidieni, ai vitaminelor D și ai acidului retinoic.

Receptorul de androgeni este o proteină cu 91 de aminoacizi codificată de gene situate pe brațul scurt al cromozomului X (X-q, locusurile 11-12) și conține următoarele domenii : de legare a androgenului, de legare la ADN, de activare a transcripției ADN. Mutațiile genetice ale diferitelor domenii ale receptorului androgenic sunt responsabile de apariția sindroamelor de insensibilitate completă sau parțială la androgeni.

În unele celule, acțiunea T se exercită direct, iar în altele după o prealabilă conversie în DHT, care își exercită acțiunea prin intermediul aceluiași receptor. După intrarea în celulă prin difuziune, T direct, sau după transformare în DHT, se leagă de domeniul acceptor al receptorului specific, formând un complex activ A-R (androgen-receptor) care este transferat în nucleu, unde se leagă prin intermediul domeniului specific de ADN. Se inițiază astfel transcripția unor gene specifice androgen-dependente și apariția unui ARN mesager care trece în citoplasmă și inițiază translația la nivel ribozomal a proteinelor structurale sau a unor enzime prin care celula-țintă răspunde mesajului hormonal (figura 60).

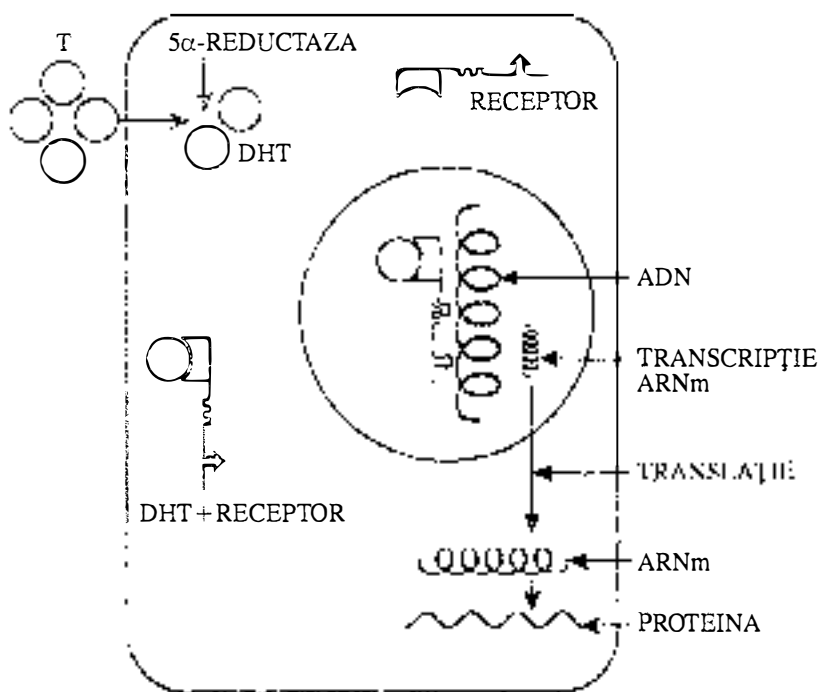


Figura 60. Principiul de acțiune al hormonilor androgeni

Receptorul de androgeni

Complexul T-R reglează secreția de gonadotrofine: FSH și LH, virilizarea ductelor lui Wolff și acțiunile metabolice ale T. Complexul DHT-R reglează virilizarea prenatală a sinusului urogenital, virilizarea organelor genitale externe la pubertate, dezvoltarea și funcția foliculului pilo-sebaceu, dezvoltarea și menținerea majorității caracterelor sexuale secundare. Spermatogeneza este controlată de T și DHT.

Comportamentul sexual masculin este organizat prenatal, ulterior dezvoltat pubertar și permanent stimulat în cursul existenței de către T aromatizat în estradiol la nivelul sistemului nervos central.

Testiculul prezintă o perioadă de intensă activitate prenatală dependentă de gonadotrofina corionică maternă și probabil de gonadotrofinele hipofizare proprii. Testiculul funcționează de asemenea în primul an de viață, după care în copilărie axa gonadotropă suferă o represie cvasicompletă la nivel hipotalamic și suprahipotalamic. Această represie scade și apoi dispare la pubertate, permițând dezvoltarea completă morfologică și funcțională a axului gonadotrop: hipotalamus-hipofiză-gonadă, cu dezvoltarea și menținerea caracterelor sexuale secundare și a comportamentului sexual pe tot parcursul existenței.

Acțiunile hormonilor androgeni sunt prezentate în tabelul 39.

Controlul hipotalamo-hipofizar al secreției de androgeni testiculari

Sexul neurohormonal masculin se dezvoltă sub acțiunea testosteronului secretat de testiculul fetal în lunile IV-VI prenatal, prin inhibiția definitivă a centrului ciclic din aria preoptică și conservarea funcției centrului cu secreție tonică din hipotalamusul mediobazal. De la nivelul acestui centru se secretă Gn-RH în pulsuri la intervale de 90-120 de minute, determinând stimularea eliberării de LH din depozitele celulelor gonadotrope printr-un mecanism dependent de complexul calciu-calmodulină. Stimularea

este dependentă de sistemul adenil-ciclază-cAMP. Legarea LH la nivelul receptorilor specifici de pe celulele Leydig determină stimularea captării colesterolului și activității 20-22-desmolazei, deci a sintezei de androgeni prin activarea sistemului adenil-ciclază-cAMP. Testosteronul inhibă direct eliberarea de LH prin acțiune la nivelul hipofizei și eliberarea de Gn-RH prin acțiune la nivelul hipotalamusului (după aromatizare în estradiol). T reduce amplitudinea și frecvența pulsurilor de Gn-RH, iar estradiolul reduce amplitudinea pulsurilor.

Celulele Leydig secretă mici cantități de oxitocină, lipotropină, β -endorfină, dinorfină, angiotensină și prostaglandine implicate probabil în reglarea paracrină a funcției testiculare.

Evaluarea clinică a funcției testiculare

Evaluarea funcției testiculare se bazează pe două principii importante care justifică necesitatea unei examinări atente și complete a subiecților :

- aspectul clinic al deficitului de androgeni este esențial diferit, în funcție de momentul pre- sau postpubertar al apariției acestuia ;
- deficitul androgenic chiar minor pot antrena modificări subtile ale aspectului somato-sexual, metabolismului sau comportamentului.

Deficitul de androgeni din timpul primelor luni de dezvoltare fetală determină diferite forme de intersexualitate și pseudohermafroditism masculin.

Anomaliile receptorilor androgeni se soldează cu fenotip feminin sau diferite grade de intersexualitate ce constituie, de asemenea, forme de pseudohermafroditism masculin.

Diferențele fundamentale dintre hipogonadismele prepubertare și cele postpubertare rezultă din absența dezvoltării caracterelor sexuale secundare și a comportamentului masculin în formele prepubertare și conservarea morfotipului masculin cu eventuala involuție a caracterelor sexuale în formele postpubertare.

Tabelul 39. *Acțiunile hormonilor androgeni*

Tesuturi sau celule-țintă	Androgeni implicați	Acțiune	Rezultate
Canalele lui Wolff	T	stimulare	Dezvoltarea organelor genitale interne, epididim, canale deferente
Sinus urogenital	DHT	stimulare	Dezvoltarea glandului din tuberculul genital, a penisului prin fuziunea plicilor uretrale, a scrotului prin fuziunea plicilor genitale, dezvoltarea prostatei

Hipotalamus fetal	T → E	stimulare/ inhibiție	Stimularea dezvoltării centrului tonic de secreție a LH-RH hipotalamic și inhibiția definitivă a centrului ciclic duce la dezvoltarea sexului neurohormonal masculin (lunile IV-VI prenatal)
SNC	T → E	stimulare	Sexualizarea neurocomportamentală prenatală (lunile VI-IX), respectiv crearea unui primordiu de comportament masculin care va fi modulată apoi educațional și stimulat la pubertate și în viața adultă
Perioada neonatală	T, DHT	stimulare	Pregătirea tractusului urogenital, prin promovarea creșterii și potențarea efectelor stimulatorii ale androgenilor la pubertate
Pubertate			
Organele genitale interne	T, DHT	stimulare	Dezvoltarea completă a organelor genitale interne
Organele genitale externe	DHT	creștere/ stimulare	Dezvoltarea completă a organelor genitale externe
Spermatogeneza	T, DHT	stimulare	Inițierea și menținerea spermatogenezei, împreună cu FSH hipofizar
Foliculul pilo-sebaceu	DHT	stimulare	Stimularea creșterii pilozității androgen-dependente cu stabilirea la finalul pubertății a modelului masculin de distribuție a pilozității : barbă, mustăți, torace, aspect rombic al inserției părului pubian, regresia părului capului în zona frontală – apariția golfurilor frontale
Laringe	DHT	stimulare	Creșterea laringelui și îngroșarea corzilor vocale care contribuie la tonalitatea mai joasă a vocii la bărbat
Schelet	T	stimulare	Accelerarea ritmului creșterii în înălțime la pubertate de la 5 la 8 cm/an, dezvoltarea scheletului centurii scapulare și a morfotipului masculin în cadrul dimorfismului sexual. Dimensiunile și conținutul mineral osos sunt mai importante în general la sexul masculin datorită efectului stimulator al androgenilor
Sistemul muscular (androgen-dependent)	T	stimulare	Dezvoltarea mușchilor pectorali și ai umărului, cu realizarea dimorfismului sexual caracteristic
Metabolism proteic	T	anabolism, stimularea retenției de azot	Stimularea sintezei de proteine și inhibarea catabolismului este apanajul tuturor androgenilor și anabolizantelor de sinteză care sunt derivate ale testosteronului
Metabolismul lipoproteinelor	T	creșterea LDL scăderea HDL	Efect general aterogen

Hematopoieză	T	stimularea producției de eritropoietină	Creșterea numărului de eritrocite cu riscul poliglobuliei și al apariției sau agravării apneei de somn
Controlul secreției de FSH/LH	T	inhibiție	Asigurarea controlului de tip feedback negativ asupra secreției de FSH și LH
Comportament sexual	$\frac{T}{DHT}$ $\frac{E}{DHT}$	stimulare	Stimularea dorinței sexuale și potenței

Evaluarea funcției testiculare

Examinarea genitală

Dimensiunile testiculului adult sunt : lungime 4,5-5 cm, grosime 2,6 cm, volum $18,6 \pm 4,8$ ml (15 ml apreciat cu orhidometrul Prader).

Scrotul este bine dezvoltat, plicaturat, pigmentat și cu reflex cremasterian viu.

Penisul adult are o lungime de 13 cm (limite : 11-16 cm) în stare de flaciditate și prezintă episoadele normale de tumescență nocturnă.

Scheletul și musculatura prezintă aspect caracteristic, cu raportul între segmentul superior și cel inferior al corpului > 1 , raport între anvergura brațelor și înălțime = 0,96 și musculatura pectorală și a umerilor bine dezvoltată.

Țesutul adipos este dispus predominant troncular, pectoral.

Pielea manifestă o secreție sebacee abundentă.

Pilozitatea sexual-dependentă are distribuție caracteristică : barbă, mustăți, pretragian, pe toracele anterior și urcă în romb de la pubis spre ombilic. Este evidentă recesiunea pilozității capilare în zona frontală.

Laringe (voce) normal. În hipogonadismele prepubertare, vocea prezintă un timbru înalt.

Comportamentul sexual trebuie să fie normal în raport cu vârsta.

Evaluarea de laborator a funcției testiculare

Evaluarea paraclinică a funcției testiculare implică studiul componentei spermatice și a celei hormonale.

Analiza spermei

Deoarece spermatogeneza este puternic dependentă de integritatea controlului hormonal și paracrin, cele mai subtile tulburări ale componentei endocrine se reflectă în anomalii ale spermatogenezei. Tulburările spermatogenezei nu implică însă obligatoriu modificarea secreției de androgeni, chiar dacă pot apărea anomalii secundare ale interrelațiilor paracrine din mediul testicular.

Analiza spermei implică evaluarea profilului morfologic și biochimic, precum și teste asupra capacității fertilizante a spermatozoizilor.

Sperma trebuie colectată prin masturbare după trei-cinci zile de abținere. Dacă masturbarea nu este acceptată, colectarea se poate face în prezervative speciale, întrucât cele uzuale conțin spermicide. Colectarea prin coit întrerupt nu este utilă deoarece poate duce la pierderea primului jet de lichid spermatic, cel mai bogat în spermatozoizi.

Imediat după ejaculare, sperma prezintă aglomerări de spermatozoizi cu caracter de coagul și, în mod normal, în 3-25 de minute suferă un fenomen de „lichefiere”, de dizolvare a acestor aglomerări sub influența unor enzime prostatice.

Produsul se examinează în 30-120 de minute, până la examinare fiind ținut la 20-40 °C ; pentru studiul motilității produsul se păstrează la termostat, la 37 °C, timp de 24 de ore.

Analiza biochimică apreciază indirect funcția epididimului, prostatei și a veziculelor seminale.

Parametrii normali ai spermogramei sunt prezentați în tabelul 40.

Analiza asistată de computer permite aprecierea rapidă a parametrilor morfologici și biochimici ai spermei.

Potențialul fertilizant al spermei poate fi apreciat prin teste funcționale :

- interacțiunea dintre spermă și mucusul cervical ;
- testele de migrare-supraviețuire, analiza computerizată a parametrilor de mișcare a spermatozoidelor, testele de vitalitate înainte și după selecția spermatozoidelor ;
- studiul integrității genomice a spermatozoidelor ;
- interacțiunea dintre spermatozoizi și ovul : studiul reacției acrozomale, interacțiunea dintre spermatozoizi și zona *pellucida*, fuziunea dintre spermatozoizi și ovulul de hamster fără zonă *pellucida*.

Ecografia testiculară realizată cu sonde de 7,5 MHz permite aprecierea omogenității ecostructurii testiculare (identificarea carcinoamelor *in situ*), calcularea volumului testicular ; ecografia Doppler în caz de varicocele ; ecografia transrectală a veziculelor seminale poate releva aplazia sau agenezia acestora.

Evaluarea citogenetică și moleculară este indicată în primul rând în cazurile de ambiguitate sexuală și în infertilitate sexuală cu azoospermie sau oligospermie extremă : cromatina sexuală, cariotipul – cu determinarea anomaliilor cromozomiale de număr și structură, microdelețiile de cromozom Y.

Biopsia testiculară poate fi utilizată pentru diferențierea dintre absența spermatogenezei/ hipospermatogeneză și obstrucțiile epididimare în azoospermii cu volum testicular normal. Produsul de biopsie poate fi utilizat apoi pentru reproducere asistată – fecundare in vitro prin injecție intracitoplasmatică de spermatozoizi (FIV-ICSI).

Tabelul 40. Parametrii morfologici și biochimici ai spermogramei normale

Examenul macroscopic	
Volum	normal : > 2 ml parvispermie : < 2 ml
Vâscozitate	6,45 la 20 °C
Timp de lichefiere	2-25 minute,
Culoare	albă
pH	7,2-8
Examenul microscopic	
Concentrație	Normal : > 20 x 10 ⁶ /ml Oligospermie : < 20 x 10 ⁶ /ml Criptozoospermie : evidențierea spermatozoizilor doar după centrifugare Azoospermie : 0 spermatozoizi/ml
Număr total al spermatozoizilor	> 40 x 10 ⁶ /ejaculat
Mobilitate	Normal : tip „a” ≥ 25% sau tip „a” + „b” > 50% la 60 de minute de la ejaculare Astenospermie : < 25% motilitate tip „a”
Morfologie	Normal : ≥ 30% spermatozoizi cu morfologie normală Teratospermie : < 30% cu morfologie normală
Vitalitate	> 75% spermatozoizi vii Necrospermie : > 25% spermatozoizi morți (colorații vitale)
Celule rotunde	Normal : 1-2%
Globule albe	Normal : < 1 x 10 ⁶ /ml
Bacterii	< 10 ⁶ /ml
Anticorpi antispermatici : MAR/IBTest	≤ 50% dintre spermatozoizii mobili sunt „îmbrăcați” în imunoglobuline, fără aglutinare IBT ≤ 20% spermatozoizi cu particule aderente sau MAR test ≤ 10% cu particule aderente
Alfa glucozidază	> 20UI/ejaculat
Carnitină	390-1.830
Fructoză	≥ 13 μmol/ejaculat
Acid citric	> 52 μmol/ejaculat
Zinc	> 2,4
Fosfatază acidă	> 200 U/ejaculat

Evaluarea secreției hormonale a testiculului

Concentrația plasmatică a androgenilor, estrogenilor, gonadotropilor poate fi determinată prin metode specifice radioimunologice, enzimatic. În hipogonadismele subtile, numai determinările seriate ale concentrațiilor de androgeni pot surprinde anomalii ale secreției pulsatile de androgeni (tabelul 41).

Tabelul 41. Parametrii hormonali la bărbatul adult

Hormon	Concentrație plasmatică/urinară
Testosteron total	
prepubertar	2-5 ng/dl
10-11 ani	5-50 ng/dl
12-14 ani	10-570 ng/dl
15-17 ani	220-800 ng/dl
> 17 ani	280-1.100 ng/dl
Testosteron liber	1-27 % (50-210 pg/ml)
DHT (dihidrotestosteron)	15-75 ng/ml
Estradiol	15-40 pg/ml
FSH	2-15 mUI/ml
LH	2-15 mUI/ml
Prolactină	4-18 ng/ml

Anomaliile importante ale concentrației SHBG pot modifica concentrația steroizilor totali și impun determinări ale hormonilor liberi plasmatici.

În aprecierea secvenței investigațiilor hormonale aplicabile în hipogonadisme se pornește de la premisa că deficitul de androgeni antrenează creșterea compensatorie a LH, iar anomaliile spermatogenezei se soldează imediat cu creșterea nivelului FSH. Deoarece excesul de prolactină inhibă secreția de gonadotropi și răspunsul gonadal la gonadotropi, determinarea prolactinei este esențială în algoritmul diagnostic al hipogonadismelor masculine.

Determinarea eliminărilor urinare ale metaboliților de androgeni, respectiv ale 17-ketosteroizilor și DHEA (dehidroepiandrosteron) și a pregnantriolului, este limitată la detectarea defectelor congenitale ale steroidogenezei limitate la biologia suprarenalei sau care implică și funcția testiculară: sindroame adreno-genitale.

Testele dinamice pentru investigarea axului hipotalamo-hipofizo-testicular sunt prezentate în tabelul 42.

Algoritmul uzual pentru investigarea hipogonadismelor este prezentat în figura 61.

Hipogonadismele masculine

Hipogonadismele masculine definesc insuficiența secreției de androgeni, a spermatogenezei sau a ambelor componente ale funcției testiculare.

În baza algoritmului clasic de investigare care presupune determinarea nivelului gonadotrofinelor și a faptului că aspectul clinic și prognosticul diferă semnificativ în funcție de momentul prepubertar sau postpubertar al deficitului, hipogonadismele se clasifică astfel :

A. Hipogonadisme hipogonadotrope (hipotalamice sau hipofizare) : prepubertare și post-pubertare.

- B. Hipogonadisme hipergonadotrope (anomalii ale spermatogenezei sau ale spermatogenezei și funcției celulelor Leydig) : prepubertare și postpubertare.
 C. Hipogonadisme mixte : în general postpubertar.

Tabelul 42. *Teste dinamice aplicabile în hipogonadismele masculine*

Test	Principiu și protocol	Interpretarea și utilitatea testului
Clomifen	Citratul de clomifen este un antiestrogen care stimulează eliberarea LH-RH de la nivelul hipotalamusului Se determină T, FSH și LH înainte și după 10 zile de administrare zilnică a 100 mg clomifen citrat	În situații normale T, FSH și LH cresc semnificativ În hipogonadismele hipogonadotrope de cauză hipotalamică sau hipofizară valorile T, FSH și LH nu se modifică În hipogonadismele de cauză gonadică-hipergonadotrope, valorile FSH și LH cresc exagerat, fără modificarea semnificativă a T
Gonadotrofina corionică HCG	Gonadotrofina corionică este secretată normal de sinciotrofoblast și are acțiune similară cu LH, stimulând celulele Leydig să producă testosteron. Se determină T plasmatic înainte și după 4 zile de administrare a HCG : 4.000 UI la pubertate 100 UI/kg la copil 5.000 UI/m ² la adulți	În mod normal, valorile T se dublează după ultima administrare a HCG Valorile T cresc în hipogonadismele de cauză centrală hipotalamo-hipofizară (hipogonadotrope) Valorile T nu se modifică semnificativ în hipogonadismele de cauză gonadală (hipergonadotrope)
LH-RH	LH-RH este stimulul specific al secreției de LH și FSH Administrarea unui bolus de 100 μg LH-RH trebuie să determine creșterea de două ori a valorilor FSH și de 3 ori a LH	LH și FSH cresc semnificativ în hipogonadismele de cauză hipotalamică și nu se modifică în cele de cauză hipofizară

Hipogonadismele de cauză gonadală se mai numesc primare, cele de cauză hipofizară – secundare, iar cele hipotalamice – terțiare.

Hipogonadismele prepubertare se caracterizează clinic prin habitus eunuoid mai mult sau mai puțin exprimat, absența sau slaba dezvoltare a caracterelor sexuale secundare, azoospermie, comportament sexual absent sau foarte moderat exprimat.

Hipogonadismele postpubertare se caracterizează prin morfotip normal, involuția de intensitate variabilă a caracterelor sexuale secundare, diminuarea libidoului.

Principalele hipogonadisme masculine sunt prezentate în tabelul 43.

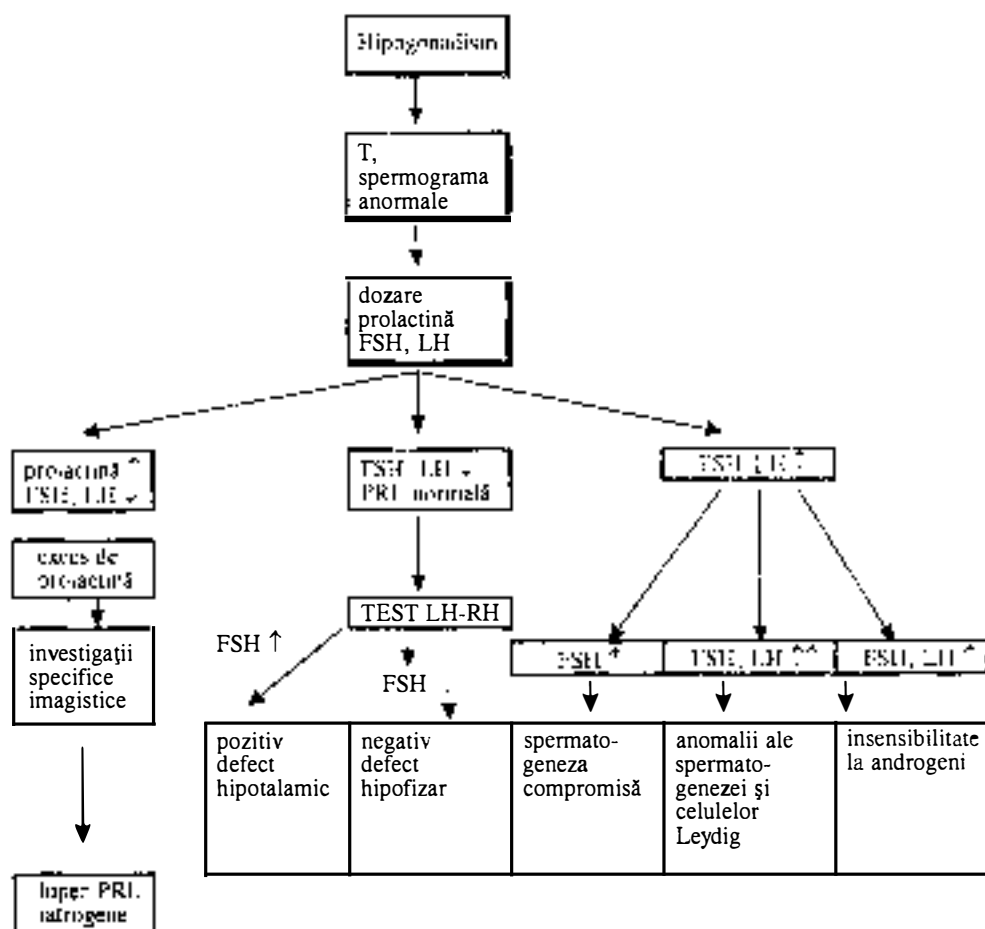


Figura 61. Algoritm de explorare a hipogonadismelor masculine

Tratamentul hipogonadismelor masculine

Scopul terapiei în hipogonadismele masculine prepubertare este dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, stimularea libidoului, potenței și a spermatogenezei, iar în cele postpubertare – menținerea caracterelor sexuale secundare și restabilirea spermatogenezei (tabelul 44).

Prognosticul fertilității este esențial diferit în hipogonadismele hipogonadotrope, în care administrarea de FSH/LH sau Gn-RH în funcție de natura deficitului pot induce spermatogeneza, față de cele hipergonadotrope, în care funcția gonadică este definitiv compromisă și demersul terapeutic poate realiza numai inducerea sau/și menținerea caracterelor sexuale secundare.

Tabelul 43. *Principalele forme de hipogonadisme masculine*

Sediul defectului	Prepubertare	Postpubertare
<i>Hipotalamic și hipofizar</i> <i>FSH, LH</i> <i>Hipogonadisme hipogonadotrope (secundare și terțiare)</i>	<i>Congenitale</i> Hipogonadism hipogonadotrop : – cu anosmie (Kallman) – cu simț olfactiv normal Defect izolat de LH (eunuci fertili) Defect izolat de FSH Defectul codului genetic pentru β -FSH cu pubertate întârziată Sindromul Prader-Willi Sindromul Lawrence-Moon-Bardet-Biedl Ataxie cerebeloasă familială Panhipopituitarism Sindrom adreno-genital netratat Hipotiroidism congenital Pubertate întârziată familială <i>Câştigate</i> Tumori hipotalamice, craniofaringiom sau hipofizare, traumatisme, boli infiltrative, inflamatorii afectând hipotalamusul sau hipofiza Sindromul Cushing Tumori secretante de estrogeni Afecțiuni cronice severe din copilărie : renale, hepatice, obezitate Sindromul de imunodeficiență dobândită	Afecțiuni hipotalamice tumorale, traumatice, infiltrative, iradiere craniană Boli hipofizare : adenoame, iradiere, sarcoame Hemocromatoză, afecțiuni granulomatoase : sarcoidoză, histiocitoză, tuberculoză Apoplexie hipofizară Traumatisme
<i>Anomalii gonadice</i> <i>Hipogonadisme hipergonadotrope (primare)</i>	<i>Congenitale</i> <i>Anomalii ale compartimentului tubular și interstițial :</i> Anorhidia bilaterală, sindromul „testiculelor dispărute” <i>Anomalii ale spermatogenezei :</i> Disgenezii gonadice, sindrom Klinefelter, sindromul „numai celule Sertoli”, sindromul bărbaților XX, sindromul Noonan, alte defecte cromozomiale Defecte ale sintezei de androgeni : anomalii congenitale ale steroidogenezei : defecte de 20-22 desmolază, 17-hidroxiilază, 3 beta-OH-dehidrogenază, 17-20-desmolază, 17-ketosteroid-reductază	<i>Anomalii ale spermatogenezei</i> criptorhidie, orhite postpuberale (autoimune, urliană), poliimunopatii endocrine, traumatisme testiculare (torsione de cordon spermatic), iradiere, chimioterapie <i>Anomalii ale secreției și acțiunii androgenilor</i> Droguri : spironolactonă, ketoconazol, ciclofosamidă Paraplegie Distrofie miotonică Expunere la cadmiu sau plumb

	<p><i>Anomalii ale receptorilor de androgeni : = sindroame de insensibilitate la androgeni</i></p> <p>Forma completă : testicul feminizant (Morris)</p> <p>Forme incomplete tip 1</p> <p>tip 2 defectul de 5α-reductază</p> <p>Defect genetic al receptorului de LH cu mutație inactivantă a genei care codifică receptorul pentru LH și determină hipoplazia celulelor Leydig sau micropenis</p> <p>Mutație inactivantă a genei care codifică receptorul pentru FSH care determină infertilitatea</p>	
<i>Hipogonadisme mixte hipo- și hipergonadotrope, alte cauze</i>		Vârsta înaintată, obezitatea, ciroza hepatică, etilismul cronic, hemocromatoza, talasemia

Tabelul 44. *Tratamentul hipogonadismelor masculine*

Situația de tratat	Scopul	Hormoni	Modul de conducere a terapiei
Hipogonadism prepubertar	Stimularea creșterii și a dezvoltării caracterelor sexuale secundare	Testosteron enantat sau cipionat	50-100 mg pe lună i.m., cu creșterea dozei progresiv la 50-100 mg la 2 săptămâni până la atingerea dozelor de la adult
		Gonadotrofină corionică (HCG)	1.000-2.000 UI s.c. sau i.m. pe săptămână până la atingerea dozei de la adult
		LH-RH	2-40 μ g/puls s.c. la 2 ore cu ajutorul unei pompe automate de infuzie
Hipogonadisme ale adulților	Menținerea caracterelor sexuale secundare	Testosteron enantat sau cipionat	200 mg la 10-14 zile i.m. 50-250 mg la 14 zile i.m. (suplimentare cu doze mici de androgeni)
	Inițierea și menținerea spermatogenezei	Testosteron propionat Testosteron undecanoat în ulei pentru injecții i.m.	25-50 mg., i.m., de 3 ori/săptămână 1.000 mg i.m. la 12 săptămâni

	Testosteron în aplicații locale sub formă de plasturi	5 mg/zi
	testosteron gel	5 mg gel 1%
	Testosteron în aplicații pe mucoasa bucală	30 mg de 2 ori pe zi
	Pelete de testosteron în implantate subcutanate	600 mg la 4-6 luni
	HCG	1.000-2.000 UI, i.m. sau s.c. de 2-3 ori/săptămână 12 luni apoi :
	HMG (gonadotrofină menopauzală purificată cu acțiune FSH)	75-150 UI, i.m. sau s.c. de 3 ori/săptămână, asociat cu HCG 6-18 luni

Hipogonadisme hipogonadotrope

Hipogonadismele hipogonadotrope sunt trecute în revistă în tabelul 43. Principalele forme întâlnite sunt următoarele :

Sindromul olfacto-genital (Kallmann-De Morsier)

Incidență

Incidența sindromului este de 1/10.000 de nou-născuți de sex masculin. Incidența la sexul feminin este foarte redusă.

Afecțiunea se caracterizează prin hipogonadism hipogonadotrop prepubertar determinat de deficitul secreției hipotalamice de Gn-RH și se asociază cu anosmie sau hipoosmie.

Este o afecțiune genetică determinată de defectul unei gene (Kal) situate pe brațul scurt al cromozomului X (Xp 22. 3), care codifică o proteină de adeziune neuronală, cu 680 de aminoacizi, ce determină migrarea neuronilor secretanți de Gn-RH de la nivelul epiteliului olfactiv unde se formează, la nivelul hipotalamusului. Anosmia rezultă din hipoplazia bulbilor olfactivi.

Aspect clinic

Anosmia sau hipoosmia este rar o acuză subiectivă și trebuie testată prin olfactometrie.

Aspectul subiectului este caracteristic. Pubertatea nu apare și subiectul dezvoltă habitus eunucoid cu talie înaltă, membre inferioare și superioare lungi, centura scapulară slab dezvoltată, centura pelvină largă, ginecomastie.

Aspectul organelor genitale externe se caracterizează prin testicule mici, de consistență moale și penis infantil, iar dezvoltarea sexuală nu se dezvoltă. Comportamentul sexual nu se exprimă.

Se pot asocia malformații cardiace, renale, defecte palatine, convulsii și metacarpian IV scurtat.

Investigații

Investigațiile biologice relevă: T, FSH, LH scăzute. Testul la Gn-RH este pozitiv, stabilind sediul hipotalamic al deficitului.

Olfactometria probează deficitul complet sau parțial al simțului olfactiv.

Tratament

Tratamentul urmărește dezvoltarea caracterelor sexuale secundare și a comportamentului sexual prin administrare de androgeni în doze progresiv crescute. Spermatogeneza se poate induce prin administrarea de Gn-RH pulsatil sau prin administrarea unor secvențe de gonadotrofină corionică și gonadotrofină menopauzală sau FSH recombinant.

Prognostic

Prognosticul, inclusiv cel al fertilității, este excelent, în particular pentru cazurile în care diagnosticul este stabilit la pubertate și terapia se inițiază în aceeași perioadă.

Sindromul Prader-Willi

Este determinat genetic și constă în deleția regiunii 15q11-13 de origine paternă; incidența este de 1 la 15.000 de nașteri. Clinic se caracterizează prin hipotonie musculară generalizată și profundă la naștere, obezitate prin hiperfagie dificil de controlat și tendință la diabet zaharat, hipostatură (tală la adult de maxim 155 cm), întârziere mentală moderată cu IQ de 60-70, hipoplazie genitală cu micropenis, criptorhidie uni- sau bilaterală.

Sindromul Lawrence-Moon și Bardet-Biedl

Sunt afecțiuni genetice cu transmitere autozomal recesivă ce au în comun obezitatea, distrofia retiniană progresivă și întârzierea mentală. La acestea, pacienții cu sindrom Bardet-Biedl asociază hexadactilie, iar pacienții cu sindrom Lawrence-Moon afectare neurologică cu ataxie și paraplegie spastică. La ambele condiții se asociază facultativ hipoplazia genitală și hipogonadismul. Caracteristicile sexuale secundare se dezvoltă, dar slab, testiculele sunt adesea criptorhidice, iar penisul mic, înfundat în masa de țesut gras pubian.

Deficitul parțial de LH (sindromul eunucilor fertili, sindromul Pasqualini)

Se caracterizează prin habitus eunucoid, ginecomastie și spermatogeneză prezentă, dar redusă. FSH normal, cu nivele de LH și testosteron scăzute. Testosteronul scăzut explică hipospermatogeneza. Administrarea de Gn-RH sau hCG duce la normalizarea secreției de testosteron și spermatogeneză normală cantitativ.

Hipogonadismul hipogonadotrop poate fi consecința tumorilor prolactinice sau hiperprolactinemiei funcționale sau iatrogene.

96% dintre tumorile hipofizare netratate se asociază cu hipogonadism. După intervențiile pentru tumori hipofizare, hipogonadismul se instalează la 91% dintre bolnavi, iar iradierea se soldează cu deficit gonadic secundar în 50% dintre cazuri.

Hipogonadisme hipergonadotrope

Hipogonadismele hipergonadotrope sunt prezentate în tabelul 43. Formele cele mai frecvente sunt următoarele :

Sindromul Klinefelter

Sindromul Klinefelter este cea mai cunoscută formă de hipogonadism hipergonadotrop prepubertar. Incidența sa este de 1/400 de nou-născuți de sex masculin. Un cromozom X suplimentar poate fi găsit la 0,2% dintre nou-născuții vii și la 0,45-2,5% dintre subiecții cu retard mental. Sindromul este cauza a 20% dintre azoospermii și este identificat frecvent la subiecții cu tulburări comportamentale sau delincvenți.

Etiologie și patogenie

Existența unui cromozom X suplimentar rezultă probabil din nondisjunția meiotică în special de natură maternă. Genotipul anormal XXY (XXXY, XXY/XY) determină fibroza și hialinizarea tubilor seminiferi cu azoospermie. Celulele Leydig sunt numeric normale sau hiperplastice, dar rata producției de androgeni este deficitară. Ca rezultat, FSH și LH sunt crescuți. Excesul de LH produce creșterea ratei de secreție a estradiolului la nivel testicular, modificarea raportului T/E și apariția ginecomastiei în 60% dintre cazuri.

Anatomie patologică

Tubii seminiferi sunt disgenetici, fibrotici sau hialinizați, iar uneori pot fi prezente celule Sertoli. Celulele Leydig pot fi numeric normale sau pot prezenta hiperplazie adenomatoasă.

Aspect clinic

Sindromul nu poate fi anticipat înainte de pubertate, exceptând slabele performanțe școlare ale subiectului.

Pubertatea este tardivă și incompletă. Scheletul prezintă proporții anormale, cu apariția unui habitus eunucoid sau ginoid sau cu proporții apropiate de normal. Masa musculară este redusă sau normală, dar forța musculară este constant redusă. Pilozitatea facială este absentă sau redusă, pilozitatea de pe torace este absentă, iar cea pubiană este subdezvoltată (cu aspect triunghiular).

O caracteristică esențială a aspectului genital este disociația peno-orhitică. Penisul este normal dezvoltat, iar testiculele sunt mici (sub 2 cm în diametru, maxim), dure și relativ insensibile.

Infertilitatea este cvasiconstantă, libidoul este deficitar, iar declinul potenței și dorinței sexuale și aspectul hipogonadic se accentuează cu înaintarea în vârstă.

Caracteristicile psihologice marcante sunt deficitul intelectual moderat și comportamentul antisocial, care nu poate fi explicat numai prin sentimentele de frustrare create de dezvoltarea sexuală inadecvată și infertilitate.

Subiecții au tendința de a dezvolta tiroidită autoimună, obezitate cu intoleranță la glucoză, boli pulmonare cronice, varice, osteoporoză, carii precoc. Pe fondul ginecomastiei, cancerul mamar înregistrează o mare frecvență. Se asociază cu o creștere semnificativă a mortalității, de 40%, în special prin afecțiunile neurologice, infecțioase, circulatorii, pulmonare și urinare.

Date de laborator

Datele de laborator relevă FSH foarte crescut, LH crescut sau normal, T la limita inferioară a normalului, azoospermie.

Investigațiile citogenetice stabilesc etiologia prin prezența cromatinei sexuale (Barr pozitiv în peste 20% dintre celulele examinate din frotiul bucal) și a cariotipului 47XXY sau variante.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de hipogonadism hipergonadotrop, în special cu orhite prepuberale, prin investigarea citogenetică.

Tratament

Tratamentul vizează dezvoltarea completă a caracterelor sexuale secundare la pubertate și menținerea acestora prin substituție androgenică. Subiecții care manifestă o agresivitate marcată necesită un tratament bine controlat pentru a se evita accentuarea agresivității și a tulburărilor de comportament. Infertilitatea este definitivă, fără soluție terapeutică. Există cazuri izolate cu identificare de insule de spermatogeneză la nivel testicular și utilizarea acestor spermatozoizi pentru fecundare in vitro cu injectare intracitoplasmatică de spermatozoizi (FIV-ICSI); se recomandă diagnostic preimplantator și prenatal.

Alte hipogonadisme

Arsurile întinse, maladiile cronice grave sau intervențiile chirurgicale de amploare pot determina, de asemenea, deficit gonadotrop.

În **sindromul de imunodeficiență dobândită** se produce o deprimare a funcției hipotalamice gonadotrope, cu reducerea spermatogenezei la 62% și deficit de testosteron la 45% dintre cei afectați.

Exercițiul fizic intens și prelungit (atleți) pare să reducă – prin testosteronul, prolactina și cortizolul secretați ca urmare a stresului antrenamentelor – nivelul pulsațiilor de Gn-RH/LH.

Etilismul cronic antrenează creșterea conversiei hepatice a androgenilor în estrogeni, hiperprolactinemie și deficit testicular intrinsec prin efectul toxic direct al etanolului, producând un hipogonadism mixt, primar și secundar.

Toate **situațiile asociate cu creșterea SHBG** determină reducerea testosteronului liber, un raport anormal androgeni/estrogeni și hipogonadism asociat sau nu cu ginecomastie. Aceste situații apar în: hipertiroidie, ciroză hepatică, tumori estrogen secretante.

Axul gonadotrop funcționează la parametri maximi între 20 și 40 de ani. Peste 45-50 de ani se poate constata reducerea nivelului testosteronului liber, prin creșterea SHBG și FSH, sau un nivel redus de testosteron asociat cu reducerea LH în condiții bazale sau la stimulare cu Gn-RH.

Hipogonadismul parțial al bărbatului vârstnic. Este un deficit gonadotrop și testicular simultan datorat apoptozei celulelor Leydig și unora dintre celulele din aria preoptică medială care controlează simultan funcția gonadotropă și cea sexuală. Sindromul de deficit androgenic la bărbatul vârstnic poartă numele de hipogonadism cu debut tardiv

(LOH – *late onset hypogonadism*), ADAM (*androgen deficiency in aging male*) sau PADAM (*partial androgen deficiency in aging male*).

Sindromul se caracterizează prin: reducerea dorinței sexuale, a libidoului și a funcției erectile, modificări de dispoziție cu reducerea activității intelectuale, a funcțiilor cognitive, a capacității de orientare spațială, astenie, depresie și iritabilitate. Se asociază tulburări ale somnului, transpirații, diminuarea masei musculare și a forței musculare, creșterea masei grase, în particular a celei abdominale, reducerea pilozității cutanate sexual-dependente și alterări ale pielii, reducerea densității minerale osoase, cu osteopenie, osteoporoză și creșterea riscului de fractură. Se asociază frecvent cu tulburări metabolice, în particular cu diabetul zaharat de tip 2, sindrom metabolic și tulburări cardiovasculare.

Diagnosticul se stabilește prin determinarea testosteronului liber sau biodisponibil care scade mai evident decât testosteronul total și de care depinde nivelul de impregnare androgenică. Dacă determinările biologice obiectivează prezența sindromului, se poate efectua tratament cu testosteron, de preferință cu preparate cu acțiune scurtă, geluri, plasturi și mai puțin cu cele cu acțiune prelungită-depozit. Cancerul de prostată și cancerul mamar reprezintă contraindicația majoră a administrării testosteronului la orice vârstă. Administrarea de testosteron trebuie obligatoriu precedată de examenul digital atent al prostatei, de determinarea PSA, a lipidogramei și hemogramei. Investigarea patologiei cardiovasculare este de asemenea indicată.

Efectele pozitive ale administrării de testosteron se traduc prin ameliorarea dispoziției, a stării de bine, a funcției erectile sau a răspunsului erectil la administrarea inhibitorilor de fosfodiesterază 5, prin creșterea masei și forței musculare mai ales la nivelul membrelor superioare, reducerea grăsimii abdominale, creșterea masei osoase și reducerea riscului de fractură.

Sunt de preferat preparatele de testosteron cu acțiune scurtă, care să poată fi întrerupte imediat dacă apar efecte secundare.

Efectele negative ale administrării de testosteron la subiecții vârstnici sunt policitemia și accentuarea sindromului de tract urinar inferior prin hiperplazie benignă de prostată, ginecomastia. Monitorizarea tratamentului cu testosteron la bărbatul vârstnic impune determinarea PSA la fiecare 3 luni în primul an și apoi, anual, a hematocritului și scorului urologic pentru simptomele hiperplaziei benigne de prostată. În cazul creșterii hematocritului peste 54% se întrerupe tratamentul până la revenirea la normal a acestuia. Nu este recomandată introducerea tratamentului cu testosteron la toți subiecții vârstnici cu deficit documentat de testosteron decât în măsura în care se scontează un beneficiu care să fie mult mai important decât riscurile și după acceptarea de către subiect a tratamentului în condițiile unei informări detaliate asupra riscurilor și beneficiilor acestuia.

Sindroame de insensibilitate la androgeni

Sindroamele de insensibilitate (rezistență) la androgeni reprezintă un grup de afecțiuni genetice caracterizate prin absența completă, deficitul cantitativ sau calitativ a receptorului de androgeni (T/DHT). Sindroamele de insensibilitate la androgeni se transmit recesiv legat de cromozomul X sau autosomal recesiv (deficitul de 5 α -reductază).

Toate sindroamele de insensibilitate la androgeni, independent de fenotip, se caracterizează prin prezența testiculelor, absența derivatelor mülleriene, valori normale sau crescute ale testosteronului, valori mari ale LH, valori mari sau normale de FSH.

Aspectul fenotipic este extrem de polimorf.

Forma severă : sindromul de insensibilitate completă la androgeni (sindromul Morris, feminizare testiculară completă)

Se caracterizează la naștere prin fenotip feminin fără ambiguități. Identitatea de gen este feminină. La pubertate, testosteronul testicular nu este activ din cauza absenței complete a receptorului specific, în vreme ce receptorul estrogenic este funcțional și permite estradiolului secretat de gonadă să producă feminizarea completă a fenotipului, cu dezvoltarea sânilor, dar cu absența pilozității sexual-dependente și amenoree primară. Uneori, testiculul poate fi decelat la nivelul unei labii. Diagnosticul se stabilește prin investigare citogenetică (cariotip 46 XY) la un caz suspectat pe baze clinice. Conduita terapeutică presupune lăsarea testiculului *in situ* până la desăvârșirea feminizării (18 ani), după care se practică rezecția gonadei, care are un apreciabil risc de malignizare. Subiectul este supus ulterior unui tratament de substituție cu estrogeni și progesteron în formulă ciclică sau combinată.

Forma medie : sindromul de insensibilitate parțială la androgeni (feminizare testiculară incompletă)

Se caracterizează prin ambiguitate genitală : clitoromegalie, fuziune labială parțială, fenotip feminin cu dezvoltarea sânilor și pilozitate pubiană și axilară normală. Sindromul Reifenstein este o variantă a insensibilității parțiale la androgeni, cu fenotip masculin, hipospadias perineoscrotal, pilozitate sexual-dependentă normală și ginecomastie.

Forma ușoară

Bărbați cu virilizare redusă și infertilitate cu oligo- sau azoospermie.

Deficitul de 5 α -reductază

Există două tipuri de 5 α -reductază (5 α R) : tipul 1, responsabil de sinteza DHT la nivel hepatic și tegumentar, și tipul 2, care asigură conversia T în DHT la nivelul organelor genitale externe (în special prostata). Până în prezent s-a demonstrat doar deficitul în 5 α R 2. Sindromul are transmiterea autozomal recesivă. Clinic se caracterizează prin fenotip feminin sau discret virilizat la naștere (hipospadias perineoscrotal și pseudovagin), iar la pubertate prin virilizare somatică, hipertrofie clitoridiană, pilozitate sexuală cu distribuție masculină. Identitatea de gen este feminină în copilărie și virează spre masculinitate la pubertate. Prostata este rudimentară și displazică, testiculele rămân în poziție inghinală, epididimul și ductele seminale se formează, nefiind dependente de DHT. Infertilitatea se datorează testiculelor criptorhidice, dar probabil și deficitului de aromatază.

Testiculul necoborât congenital

Coborârea testiculelor

Deși histologic testiculul este deja format la sfârșitul celei de-a treia luni a vieții intrauterine, coborârea sa din cavitatea abdominală în scrot are loc mai târziu. Migrarea are loc difazic : în prima fază, testiculul este ancorat în regiunea inghinală prin ligamentul caudal sau gubernaculul; ligamentul cranial, ce ține ancorat tractul urogenital de diafragm, începe să regreseze. Gubernaculul se scurtează, se subțiază, trage după sine un diverticul peritoneal (*processus vaginalis*) ; cavitatea abdominală fetală crește în sens craniu-caudal, astfel încât în săptămâna 24 testiculul se află la nivelul inelului inghinal intern. În cea de-a doua fază are loc coborârea testiculului de-a lungul canalului inghinal în scrot. Se desfășoară în ultimele două luni ale vieții intrauterine sub acțiunea mai multor factori : presiunea intraabdominală, migrarea gubernaculului prin regiunea pubiană spre scrot, hormoni.

La naștere, cam 2- 5% dintre nou-născuții de sex masculin prezintă criptorhidii, procentul reducându-se spontan la 1-2% în acest grup. La prematuri, procentul este de aproximativ 30%. Criptorhidia unilaterală este de 5 ori mai frecventă față de cea bilaterală.

Criptorhidia

Definiție

Oprirea coborârii testiculului într-un punct de-a lungul traiectului de coborâre, în afara scrotului, și care nu poate fi coborât prin manevre clinice manuale în scrot.

Etiologie :

- 85% idiopatic ;
- cauze genetice – există mai multe gene candidate pentru etiologia multifactorială a testiculului necoborât : genele Homeobox, cromozomul Y, cromozomul 10, Ins13 (factorul Leydig Insuline-like) sau Relaxine ;
- cauze endocrine : hipogonadism hipogonadotrop, deficit de sinteză și acțiune a androgenilor, disgenezii gonadice ;
- malformații locale : sindrom de abdomen în prună, omfalocel, gastroschizis, vezică urinară extrofică ;
- factori de mediu : expunerea mamei la pesticide, compuși chimici de tip acrilonitril, dioxine.

Sindromul testiculului disgenetic cuprinde calitate deficitară spermatică, cancer testicular, testicul necoborât congenital și hipospadias. Se pare că aceasta este consecința expunerii *in utero* sau perinatal la estrogeni exogeni (dietilstilbestrol, etinil estradiol, bisfenol A) sau antiandrogeni (flutamida, vinclozolin, p-clorfenil, DDE și DDT) sau a factorilor genetici cu ruperea programării embriologice și dezvoltării gonadale în timpul vieții fetale.

Clinic

Testicule palpabile la nivelul canalului inghinal/nepalpabile la care se pot adăuga alte semne de insuficiență gonadică, psedohermafroditism (micropenis, hipospadias), sindrom plurimalformativ – în 10% dintre cazuri asociat cu malformații renale : rinichi în potcoavă, hipoplazie renală, ureter dublu.

Paraclinic :

- hormonal : test hCG pentru diagnosticul diferențial între criptorhidie bilaterală și anorhidie, precum și pentru evaluarea capacității secretorii, determinarea AMH (doar la copii) și a inhibinei – dozabile în caz de criptorhidie bilaterală și absente în anorhidie, determinarea cromatinei sexuale și a cariotipului (obligatoriu în caz de ambiguitate sexuală) ;
- imagistică pentru localizarea testiculului criptorhid : ecografie abdomino-pelvină, CT, RMN, urografie pentru diagnosticul malformațiilor renale asociate.

Diagnostic diferențial :

1. Testicul ectopic – testicul situat în afara traiectului normal de coborâre.
2. Testicul retractil – testicul situat la nivelul canalului inghinal, ce poate fi coborât manual intrascrotal, dar revine în poziția inițială.
3. Anorhidia – absența formării testicuilor.

Complicații :

1. Infertilitate : frecvența variază în funcție de localizarea unilaterală sau bilaterală și momentul rezolvării terapeutice.
2. Malignizare : riscul crește cu 20-30% în cazul în care testiculul nu este coborât.
3. Hernie inghinală.
4. Torsiunea testiculului criptorhid.
5. Traumatism testicular în special la cel inghinal.

Tratament

Tratamentul trebuie inițiat cât mai precoce posibil. Dacă testiculul nu a coborât în primul an de viață, se inițiază imediat tratamentul, deoarece degenerarea celulelor germinale poate fi observată încă din acest moment în caz de nerezolvare.

Medical

Gonadotrofină corionică (hCG) 5 săptămâni de tratament cu doze ce variază cu vârsta (500 UI/săptămână până la 2 ani, 1.000 UI/săptămână până la 6 ani și 2.000 UI/săptămână după 6 ani) ; se recomandă tratament în primii 2 ani de viață ; ulterior șansele de reușită nonchirurgicală sunt mici.

Gn-RH – spray intranasal.

Chirurgical

Orhidopexie : recomandată chiar de la vârsta de „un an sau un pic peste”, cu tratament cu hCG preoperator pentru creșterea în volum a testiculelor.

Orhidectomie în caz de criptorhidie unilaterală cu testicul intraabdominal și cordon spermatic scurt sau în caz de criptorhidie bilaterală (orhidectomie unilaterală cu investigarea intraoperatorie a testiculului controlateral).

Ginecomastia*Definiție*

Hiperplazia difuză, netumorală a glandei mamare la bărbat.

Etiopatogenie

Testosteronul, independent de DHT, exercită un efect inhibitor asupra dezvoltării canalelor galactofore derivate din ectoderm. Estrogenii au, dimpotrivă, un efect stimulator asupra canalelor galactofore și stromei. În etiopatogenia ginecomastiei este vorba despre un dezechilibru al balanței Te/E la nivelul țesutului mamar.

Anatomopatologic

Ginecomastia apare prin proliferarea canaliculară și a stromei conjunctive. Evolutiv, există mai multe faze :

- faza floridă, cu hiperplazie canaliculară și proliferare fibroblastică la nivelul stromei ;
- faza intermediară ;
- faza fibroasă, în evoluție de peste un an, cu stromă fibroasă, acelulară.

*Fiziopatologie**Ginecomastia fiziologică :*

- A. Ginecomastia nou-născutului (30-40% dintre nou-născuți) apare din cauza influenței estrogenilor materni și placentari, dar mai ales din cauza încetării feedbackului negativ exercitat de aceștia și a creșterii consecutive a secreției de LH.
- B. Ginecomastia pubertară : prin creșterea secreției de LH. Apare cam la 40% dintre băieți, după instalarea semnelor pubertare, de obicei este mică, dureroasă și se retrage spontan în maximum 2 ani.
- C. Ginecomastia vârstnicului apare din cauza scăderii secreției de androgeni și a conversiei periferice crescute a androgenilor în estrogeni.

Ginecomastia patologică :

- A. Idiopatică.
- B. Familială (fără cauză evidentă).
- C. Scăderea sintezei sau activității androgenice.

1. Scăderea sintezei androgenice :

a) hipogonadisme :

- Insuficiența hipotalamo-hipofizară se însoțește mai rar de ginecomastie :
 - Kallmann-DeMorsier, Lawrence Moon și Bardet-Biedl, Prader-Willi, sindromul eunucului fertil, insuficiențe hipofizare de diverse cauze (tumorală, post-iradiere, postchirurgicală etc.) ;
 - hiperprolactinemia – cauzează rar ginecomastie, de obicei odată cu instalarea deficitului gonadotrop, tumori hipofizare, insuficiență renală cronică, iatrogenă.
- Insuficiență testiculară primară :
 - congenitală : sindromul Klinefelter, sindromul Noonan, *vanishing testis*, bărbați XX, hermafroditism adevărat ;
 - câștigată : orhită bilaterală, castrare, iradiații.

b) deficite enzimatice de : 17-hidroxilază, 17-20-desmolază, 17-ceto-reductază ;

c) medicamente ce inhibă sinteza androgenică : mitotan, ketokonazol.

2. Scăderea testosteronului activ din cauza creșterii SeHBG : hipertiroidie, ciroză hepatică, cancer hepatic.

3. Scăderea activității testosteronului la nivel de receptor :

- a) insensibilitate parțială la androgeni (sindromul Reifenstein), boală Kennedy (atrofie musculară spinală și bulbară X linkată) ;
- b) medicamente ce interacționează competitiv cu androgenii la nivelul receptorului : spironolactonă, ciproteron acetat, cimetidină, ranitidină, flutamidă, derivați de canabis, insecticide.

4. Conversie crescută a androgenilor în estrogeni :

- a) maladie primitivă cu creșterea activității aromatazei (afecțiune familială cu transmitere autozomală sau X linkată) ;
- b) tumori secretante de hCG (activitate LH-like) – germinom, hepatoblastom, cancer bronșic nediferențiat, tumori testiculare germinale (coriocarcinom, teratom, seminom) ;
- c) reactivarea axului Ht-Hy după starvare cu creșterea LH (prizonieri de război) ;
- d) creșterea substratului androgenic – androstendion pentru aromatază : deficitul de 21-hidroxilază, tumorile adrenale secretante de androgeni ;
- e) medicamente : creșterea substratului pentru conversie în tratamentele cu androgeni cu acțiune retard (androtardyl).

D. Creșterea sintezei și a acțiunii estrogenice.

1. Creșterea aportului :

a) endogen :

- tumori secretante de estrogeni (tumori ale celulelor Leydig sau Sertoli, carcinoame suprarenaliene) ;
- creșterea conversiei testosteronului în estrogeni : ciroză, obezitate ;
- deficite enzimatice.

b) exogen :

- tratament cu dietilstilbestrol (nu se mai utilizează), digitala – exercită un efect estrogen-like ;

- contaminarea cu produse cu estrogeni : profesional, alimentar, folosite de parteneră : ovule intravaginale, creme, gel.

2. Scăderea metabolismului hepatic al estrogenilor în afecțiuni hepatice cronice.

E. Ginecomastii independente de un mecanism endocrin : afecțiuni ale toracelui : traumatice, infecțioase sau neurologice pe metamerii D₆-D₈ (sindrom Guillaume Barré, molă dorsală, zona zoster).

Medicamente implicate în etiologia unei ginecomastii

1. Hormoni și antihormoni :

- estrogeni – în zilele noastre, mai ales prin contaminare alimentară, profesională, de la parteneră ;
- androgeni aromatizabili în estrogeni – testosteron și esterii de testosteron în special la începutul tratamentului substitutiv ;
- antiandrogeni steroidieni (ciproteron acetat, spironolactonă) și nonsteroidieni (flutamida, nilutamida, casodex) ;
- inhibitori de 5 α -reductază (finasterid) ;
- hCG ;
- superagoniști de Gn-RH (utilizați în cancerul de prostată) ;
- anticortizolice – Op'DDD, imidazol, ketokonazol.

2. Medicamente din sfera digestivă : cimetidina, metoclopramid (efect antidopaminergic).

3. Medicamente antiinfecțioase : derivați de imidazole, izoniazida.

4. Medicamente cardiovasculare : digitala – efect estrogen-like, antihipertensive centrale : metildopa, rezerpina (efect antidopaminergic), amiodarona, verapamil, blocați calcici.

5. Psihotrope : neuroleptice (efect antidopaminergic), fenotiazide : clorpromazina, perfenazina ; butyrofenone : haloperidol, droperidol ; benzamide : sulpiride, tiaprid ; antidepressive triciclice : clomipramina, imipramina, fenitoina (cresc SeHBG).

6. Chimioterapice : agenți alchilanți, vindesina.

Clinic

Local – ginecomastie uni- sau bilaterală, centrată de areolă (țesut glandular retromamelonar), sensibilă sau nu la palpare, cu mamelon mărit, hiperpigmentat, prezența tuberculelor lui Morgagni – semn de impregnare estrogenică ; rar galactoree.

General – semne de hipogonadism, hepatomegalie, gușă cu semne de hipertiroidie etc.

Paraclinic

1. Dozări hormonale :

- testosteron, FSH, LH, estradiol ;
- SeHBG – raportul Te/SeHBG ;
- PRL – în caz de asociere cu impotență, terapie cu neuroleptice, TSH ;
- hCG, alpha-feto-proteina.

2. Imagistică :

- ecografie mamară ;
- ecografie testiculară ;
- mamografie.

3. Alte investigații : hepatice, renale, pulmonare.

Diagnostic diferențial :

1. Adipomastie : mai puțin fermă, difuză, fără structură glandulară, insensibilă.
2. Lipom.
3. Cancer – unilateral, necentrat de areolă, insensibil la palpare, adenopatie axilară.
4. Infiltrație leucemică.

Tratament

1. Tratament etiologic :

- ablația tumorii secretante de estrogeni, hCG ;
- substituție androgenică în caz de insuficiență testiculară.

2. Medicamentos :

- antiestrogenice – tamoxifene 10 mg x 2/zi, dar rezultatele sunt variabile. În caz de absență a răspunsului în 3 luni, se recomandă intervenția chirurgicală ; răspunsul la Raloxifen pare a fi mai bun ;
- dihidrotestosteron (andractim) – gel cu administrare percutană (nearomatizabil în estrogeni) ;
- danazole, testolactonă – mai puțin utilizate ;
- bromocriptină în caz de hiperprolactinemie.

3. Iradiere – numai ca tratament adjuvant în cancerul de prostată tratat cu estrogeni.

4. Mastectomie în caz de ginecomastie voluminoasă, fără răspuns la tratamentul medicamentos sau persistentă după finalizarea pubertății.

Evoluție :

- bună pentru cea drog indusă după întreruperea medicamentului ;
- 1-2 ani pentru cea pubertară ;
- proastă în absența tratamentului ;
- posibilitatea de malignizare este încă nedovedită ; se pare mai curând că este vorba despre o predispoziție pentru cancer de sân la bărbații cu mutații ale genei BRCA2.

Ovarele

Voichița Mogoș, Cristina Preda

Ovarele mature prezintă aspect ovoidal, cu dimensiunile de 2,5 x 2 x 1 cm și greutatea de 4-8 g, variabilă în cursul unui ciclu ovarian, situate la nivelul foiței posterioare a ligamentelor largi.

Ovarele se formează sub influența unor gene inductoare situate pe brațul scurt al cromozomului X, de la nivelul crestei genitale, începând de la 6 săptămâni de gestație. Celulele germinale primordiale care derivă din endodermul alantoidian migrează la nivelul crestei genitale și devin ovogonii sub influența inductorilor genetici menționați. Acestea se înconjoară cu un strat de celule derivate din mezodermul adiacent și formează foliculii primordiali. La 20 de săptămâni de gestație, ovarul este populat cu aproximativ 7 milioane de foliculi primordiali.

Foliculii primordiali conțin ovocitul și un înveliș monostratificat de celule granuloase.

La jumătatea gestației, ovogoniile intră în profaza meiozei, devenind ovocite primare, și vor rămâne blocate în acest stadiu până înainte de ovulație. Înainte de naștere se produce o depleție drastică a populației de ovocite, care continuă postnatal, astfel încât ovarul prepuberal prezintă numai 300.000-400.000 de foliculi primordiali. Dintre aceștia, numai 400 de foliculi vor evolua către ovulație, iar restul vor suferi un fenomen de degenerare cunoscut sub denumirea de atrezie.

În timpul vieții prenatale, unii foliculi evoluează către diferite grade de maturare, dar rolul hormonilor ovarieni în această perioadă este nesemnificativ pentru procesul de sexualizare prenatală.

Ovarul adult este acoperit de un epiteliu germinativ de înveliș și de o capsulă conjunctivă subțire și este format din două zone: corticala, la exterior, și medulara.

Zona corticală conține foliculi ovarieni în diferite stadii de maturare și corpi albicans incluși într-o stromă conjunctivă.

Zona medulară conține suportul vasculo-limfatic și nervii glandei. În apropierea hilului, locul pe unde formațiunile vasculo-nervoase abordează ovarul, medulara conține celule cu morfologie apropiată de aceea a celulelor Leydig, care produc androgeni.

Ovarul matur prezintă două aspecte funcționale care evoluează perfect coordonat:

- eliberarea a câte unui ovocit matur (ovul) la fiecare 28-30 zile;
- producția de hormoni steroizi specifici: estrogeni, progesteron și mici cantități de androgeni, care induc caracterele sexuale secundare și întregul cortegiu de transformări morfologice ale receptorilor genitali destinate să permită reproducerea.

Dezvoltarea foliculului ovarian, ovulația și formarea corpului galben

Acestea reprezintă un ciclu de evenimente care se desfășoară pe o durată de 28-30 de zile, cunoscute sub denumirea de ciclu ovarian, care cuprinde o fază foliculară dominată de secreția de estrogeni și o fază luteală dominată de producția de estrogeni și progesteron, centrate de ovulație.

1. *Faza foliculară*. Este inițiată de FSH, care crește în primele cinci zile ale ciclului și „selectează” un folicul dominant (privilegiat), care va suferi maturarea completă, dintr-un stoc de foliculi „recrutați” în virtutea unui program genetic de dezvoltare, incomplet elucidat. Mecanismul de selecție este legat de creșterea FSH, dar și de receptivitatea crescută manifestată de foliculul dominant care secretă estrogeni. Estrogenii potențează efectele FSH la nivelul foliculului dominant și inhibă FSH, împiedicând dezvoltarea simultană a altor foliculi. După selectare, FSH scade, restul programului de maturare foliculară derulându-se în virtutea unui program genetic coordonat paracrin.

1.a. *Faza foliculară inițială* se caracterizează prin creșterea dimensiunilor ovocitului, apariția zonei *pellucida* și multiplicarea exponențială a numărului de celule granuloase care devin cuboidale și formează un înveliș pluristratificat. Rezultă foliculul primar (zilele 2-6 ale ciclului).

1.b. *Faza foliculară medie* se caracterizează prin proliferarea în continuare a celulelor granuloase și dezvoltarea tecii interne din celulele din vecinătatea foliculului. Între celulele granuloase se creează spații de clivaj care conțin lichid folicular ce acumulează estrogeni. Se formează astfel foliculul secundar (zilele 7-10).

1.c. *Faza preovulatorie* (zilele 10-13) duce la formarea foliculului terțiar prin proliferare în continuare a celulelor granuloase, dezvoltarea tecii interne și formarea tecii externe, care conține țesut conjunctiv și celule mioepiteliale. Spațiile de clivaj confluează realizând o cavitate – antrul folicular în care proeminent este ovocitul matur, legat de peretele de celule granuloase prin *cumulus proliger*.

Foliculul graafian (de Graaf) rezultă din acumularea în foliculul terțiar a unei mari cantități de lichid folicular la nivelul antrului și se prezintă ca o formațiune de 20-25 mm proeminentă pe suprafața ovarului.

Prin cooperarea dintre celulele tecii interne și granuloase, foliculul ovarian produce și eliberează cantități mari de estrogeni, a căror concentrație plasmatică crește exponențial. Simultan se produce o nouă și scurtă creștere a FSH.

2. *Ovulația*. În ziua a 14-a, sub influența descărcării mediociclice de LH, se produc următoarele evenimente care determină eliberarea ovocitului matur :

- activarea cascadei care activează plasminogenul cu producție de plasmină și fragilizarea peretelui folicular ;
- creșterea bruscă a presiunii intrafoliculare ;
- stimularea prin prostaglandine a contracțiilor celulelor mioepiteliale din teaca externă.

Rezultă ruperea peretelui folicular și eliberarea ovulului, împreună cu o cantitate de lichid folicular.

Preovulator, contemporan cu „vârful” de LH există o descărcare de FSH cu rol important în ovulație prin :

- dispersia „cumulusului proliger” și facilitarea detașării ovulului de peretele tecii granuloase ;
- acțiune sinergică cu LH în activarea plasminogenului și prostaglandinelor implicate în ovulație ;
- dezvoltarea de receptori de LH pe celulele tecilor ovariene, ceea ce va asigura formarea corectă și funcția corpului galben.

Există o creștere preovulatorie a progesteronului, cu rol în activarea enzimelor proteolitice implicate în ovulație.

3. *Formarea și evoluția corpului galben – faza luteală, zilele 15-28.* După ovulație, pereții foliculului se colabează. Teaca granuloasă și cea internă se încarcă cu un pigment galben – luteină (luteinizare morfologică) și se orientează către secreția de progesteron și estrogeni (luteinizare funcțională).

Corpul galben atinge un maxim funcțional la 7 zile după ovulație (ziua 21 de ciclu). Supraviețuirea sa depinde de mici cantități de LH.

În cazul în care nu survine o sarcină, corpul galben involuează în virtutea programului său genetic, care-i conferă o viață limitată de 14 zile și, prin fibroză, devine corp albicans. Luteoliza este un proces incomplet elucidat la specia umană.

Faza luteală este dominată de secreția de progesteron și estrogeni.

Secreția hormonală a ovarului

Biosinteza de steroizi ovarieni presupune o activitate concertată a tecii interne și a tecii granuloase, cunoscută sub denumirea de „principiul celor două celule”.

Teaca internă prezintă receptori pentru LH și conține întregul echipament enzimatic necesar biosintezei de androgeni, testosteron și androstendion din colesterol.

Teaca granuloasă are receptori pentru FSH și prezintă o enzimă – aromataza – care, prin două hidroxilări succesive și eliminarea unui radical CH_3 , transformă androgenii cu 19 atomi de carbon în estrogeni cu 18 atomi de carbon.

Teaca granuloasă preia androgenii și îi aromatizează generând estrogenii, care sunt eliberați în circulație (figura 62).

În afara estrogenilor ovarieni, femeia dispune de o sursă suplimentară de estrogeni rezultați din conversia, aromatizarea androgenilor suprarenali în estradiol sau estronă la nivelul țesutului adipos și, în mică măsură, la nivelul ficatului și creierului. Acești estrogeni sunt fiziologic implicați în determinismul pubertății și reprezintă unica rezervă de estrogeni a femeii în perioada de postmenopauză. Acești estrogeni nu pot fi controlați prin mecanismele fiziologice care reglează funcția ovariană și depind exclusiv de masa țesutului adipos. Estrogenii de conversie sunt deopotrivă responsabili de protecția față de osteoporoză, dar și de riscul crescut de a dezvolta neoplazii benigne și maligne estrogen-dependente a femeilor obeze.

Progesteronul este secretat în cantități reduse preovulator și în mari cantități de către corpul galben prin catena: colesterol-pregnenolon-progesteron.

Androgenii sunt produși de teaca internă.

În afara hormonilor steroizi, ovarul produce hormoni cu structură peptidică implicați în controlul endocrin și paracrin al funcției sale.

Teaca granuloasă produce inhibine (A și B) cu rolul de a inhiba FSH.

Din cuplarea lanțurile βA și βB a inhibinelor rezultă activinele A ($\beta\text{A}\beta\text{A}$), B ($\beta\text{B}\beta\text{B}$) și AB ($\beta\text{A}\beta\text{B}$), implicate în controlul paracrin al secreției de estrogeni.

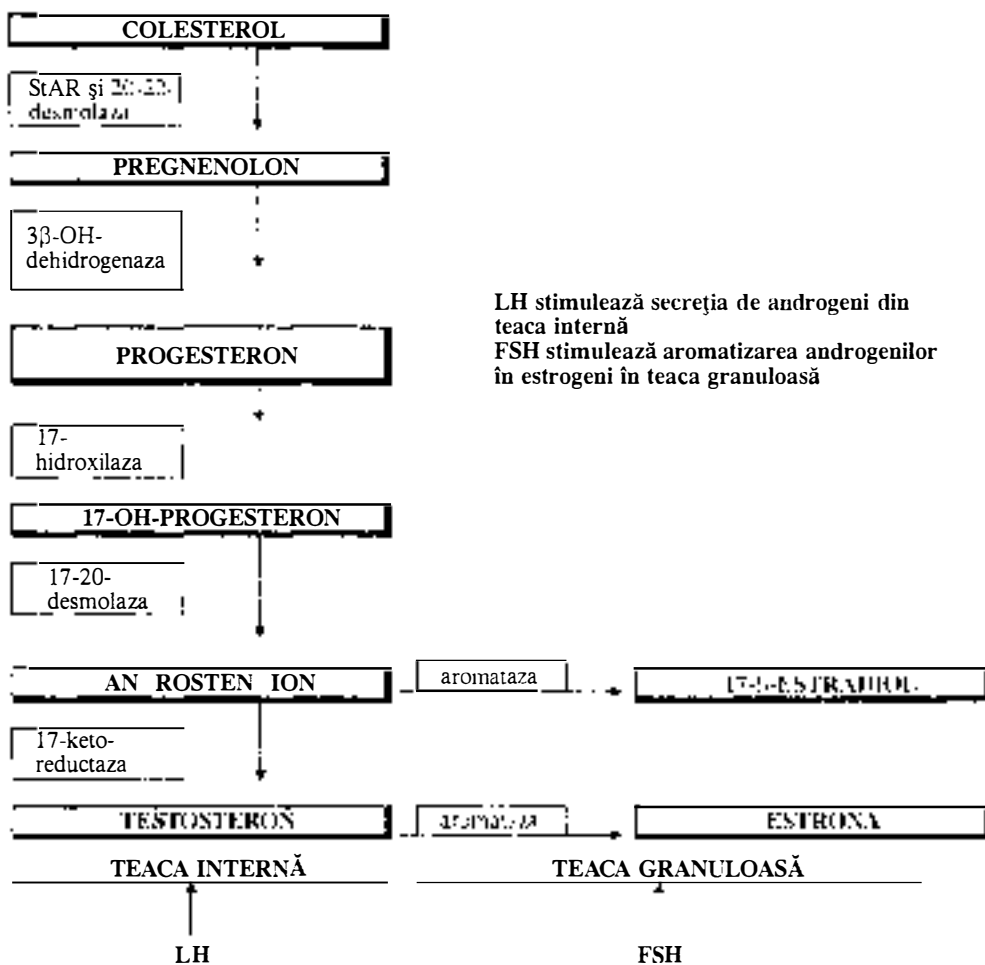


Figura 62. Biosinteza estrogenilor în ovar. Principiul celor două celule

Transportul plasmatic și metabolismul estrogenilor și progesteronului

Estradiolul circulă în plasmă legat de SHBG. Deoarece SHBG este stimulată de estrogeni, nivelul său plasmatic este dublu la femei față de bărbați. Estrogenii liberi reprezintă numai 1,8% din capitalul de estrogeni circulanți.

Progesteronul circulă legat de CBG (*corticosteroid binding globuline*), iar fracțiunea liberă reprezintă 0,65% din cantitatea circulantă.

Androgenii circulă legați de SHBG și în proporție de 1,3% sub formă liberă.

Metabolismul estrogenilor și progesteronului

Estradiolul este convertit în estronă și apoi hidroxilat la nivel hepatic în estriol sau estronă sulfat, care sunt excretați prin urină. Progesteronul este convertit la nivel hepatic în pregnandiol și apoi excretat de rinichi.

A acțiunile estrogenilor și progesteronului

Mecanismul de acțiune a estrogenilor și progesteronului presupune difuziunea acestor steroizi în celula-țintă, cuplarea cu un receptor specific citoplasmatic și translația complexului estrogen-receptor (E-R) sau progesteron-receptor (P-R) la nivelul nucleului. Prin cuplarea la o secvență specifică a ADN-ului nuclear, complexul inițiază transcripția și translația proteinelor de structură sau a enzimelor prin care celulele-țintă răspund, în consens cu programul lor genetic, la mesajul hormonal.

Estrogenii au misiunea de a dezvolta receptorii de progesteron de pe celulele-țintă ale aparatului reproductiv, fapt care explică necesitatea secvenței optime estrogeni-progesteron pentru buna funcționare a acestuia.

Estrogenii au un rol general stimulator, proliferativ asupra aparatului reproductiv, iar progesteronul – rol de moderare a proliferării. Din acest motiv, administrarea în scop terapeutic a estrogenilor trebuie să fie întotdeauna urmată de administrarea progesteronului, pentru evitarea unor proliferații necontrolate induse de estrogeni.

Acțiunile fiziologice ale estrogenilor și progesteronului sunt prezentate în tabelul 45.

Controlul hormonal al funcției ovariene

Controlul axului hipotalamus-hipofiză-ovar (figura 62) se execută după „principiul celor două celule”. Teaca internă prezintă receptori de LH sub influența căruia produce androgeni, iar teaca granuloasă prezintă receptori de FSH, care controlează activitatea enzimei de aromatizare.

La femeie, sexualizarea neurohormonală prenatală se caracterizează prin conservarea acțiunii ambilor centri secretori de Gn-RH, a centrului de secreție tonică și a celui ciclic, care vor deveni operați la pubertate.

1. Faza foliculară

La începutul unui ciclu ovarian (perioada menstruală), concentrația de estrogeni este redusă și determină declanșarea secreției de Gn-RH de la nivelul centrului tonic hipotalamic. La pulsațiile de Gn-RH, în condițiile unui nivel redus de estrogeni, hipofiza răspunde prin secreție crescută de FSH, secreție redusă de LH și acumulare de LH. LH determină secreția de androgeni la nivelul tecii interne. Creșterea FSH durează maxim 7 zile și este responsabilă de selectarea foliculului dominant, de proliferarea tecii granuloase și aromatizarea androgenilor în estrogeni. Ulterior, datorită programului său genetic și a controlului paracrin, foliculul parcurge evoluția către stadiul preovulator, cu proliferarea granuloasei și accentuarea aromatizării, cu eliberarea unor cantități progresiv crescute de estrogeni, a căror concentrație plasmatică crește exponențial. În faza foliculară tardivă, FSH scade sub influența feedbackului negativ exercitat de estrogeni și inhibine.

2. Ovulația

Creșterea exponențială a estrogenilor declanșează prin feedback pozitiv descărcarea de Gn-RH de la nivelul centrului ciclic hipotalamic, urmată imediat de eliberarea de LH stocat în hipofiză. Se realizează o creștere bruscă și de scurtă durată a concentrației de LH plasmatic, vârful de LH mediociclic responsabil de inducerea fenomenelor biochimice și hormonale care caracterizează ovulația. Simultan se produce o creștere de scurtă durată a nivelului de FSH.

Tabelul 45. Acțiunile fiziologice ale estrogenilor și progesteronului

Organe-țintă	Acțiuni ale estrogenilor	Acțiuni ale progesteronului
Uter (miometru)	Stimularea creșterii musculaturii uterine și dezvoltarea de receptori pentru oxitocină	Inhibiția creșterii musculaturii uterine și reducerea excitabilității miometrului
Trompe	Stimularea peristaltismului tubar	Inhibiția peristaltismului
Endometru	Stimularea proliferării stratului funcțional, a vaselor și glandelor, cu apariția aspectului de endometru proliferativ	Inhibiția creșterii endometrului și stimularea dezvoltării glandelor și arteriolelor, acumularea de produși de secreție glandulară necesari nutriției produsului de concepție în faza histiotrofă. Conferă endometrului aspectul histologic „secretor”
Glande cervicale	Stimularea producției unei cantități mari de mucus bogat în apă și cristale de NaCl care facilitează traversarea colului uterin de către spermatozoizi	Reducerea conținutului de apă și NaCl a mucusului cervical, creșterea cantității de mucopolizaharide, care transformă mucusul într-o secreție vâscoasă ce limitează penetrația spermatozoidilor
Epiteliu vaginal	Stimularea proliferării și maturării celulelor stratului funcțional al epitelului vaginal, creșterea conținutului de glicogen din celulele vaginale	Exfolierea stratului superficial al epitelului vaginal
Glanda mamară	Stimularea proliferării stromei și a ductelor mamare	Stimularea proliferării acinilor glandulari și inhibiția proliferării stromei
Caractere sexuale secundare	Stimularea maturării întregului aparat genital feminin la pubertate Stimularea creșterii osoase și a închiderii cartilagiilor de creștere care apare la finalul pubertății. Coordonează distribuția depozitelor adipoase la nivelul sânilor și soldurilor, contribuind la achiziționarea morfotipului feminin caracteristic	
Metabolism glucidic	Estrogenii de sinteză reduc toleranța la glucide	Progesteronul reduce toleranța la glucide
Metabolism proteic	Stimularea sintezei multor proteine și enzime. Stimularea sintezei proteinelor de transport pentru estrogeni, testosteron, tiroxină	
Factori de coagulare	Creșterea nivelului factorilor : VII, IX, X și reducerea nivelului antitrombinei II. Aceste efecte sunt exagerate pentru estrogenii de sinteză	

Metabolism lipidic	Creșterea HDL, reducerea LDL și colesterol – efecte antiaterogene	
Sistemul renină-angiotensină	Creșterea concentrației de angiotensinogen	
Os și metabolism fosfo-calcic	Reducerea ratei de resorbție osoasă cu antagonizarea efectelor PTH	
Apă și electroliți	Retenție de sodiu și apă	Prin competiție cu aldosteronul la nivel renal reduc reabsorbția de sodiu și apă
Temperatura bazală	Reducerea temperaturii bazale prin acțiune la nivelul centrului termic hipotalamic	Creșterea temperaturii bazale prin acțiune la nivelul centrului hipotalamic de reglare
Comportament sexual	Stimularea comportamentului sexual (fapt controversat)	Progesteronul reduce probabil comportamentul sexual și produce depresie
Alte efecte		Progesteronul are efecte hipnotice și modifică reactivitatea centrului respirator determinând reducerea nivelului bioxidului de carbon în sângele arterial în timpul fazei luteale și în timpul sarcinii. Produce efecte anestezice

3. Faza luteală

După ovulație, FSH și LH cresc din nou, stimulând producția de estrogeni și progesteron de către corpul galben. Concentrațiile plasmatice ale estrogenilor și progesteronului cresc simultan, atingând valori maxime la 7 zile postovulator (ziua 21 de ciclu), fapt care determină prin feedback negativ inhibiția FSH și LH. Lipsit de suport trofic, corpul galben involuează în conformitate cu programul său genetic, concentrațiile de estrogeni și progesteron se reduc și survine menstra.

Scăderea nivelului de steroizi circulanți inițiază un nou ciclu ovarian.

În cazul în care s-a produs fecundația, zigotul produce gonadotrofina corionică, cu acțiune similară cu a LH, care întreține funcția corpului galben ce va întreține prin secreția sa de progesteron mediul endometrial propice nidației și dezvoltării placentei.

Controlul paracrin al evoluției foliculului și steroidogenezei

Controlul maturizării foliculului, a ovulației, a dezvoltării corpului galben și a steroidogenezei este deopotrivă rezultatul acțiunii concentrate a unor factori de reglare paracrină și autocrină.

În faza foliculară precoce, celulele granuloase produc inhibină, care reduce nivelul de FSH (mecanism endocrin) și stimulează producția de androgeni de la nivelul tecii interne (acțiune paracrină). Activina produsă tot de celulele granuloase reduce producția de androgeni la nivelul tecii interne, dar stimulează producția de estrogeni la nivelul granuloasei, potențând acțiunea FSH (acțiune autocrină).

În faza foliculară tardivă, inhibina reduce FSH și potențează acțiunea LH de stimulare a producției de androgeni de la nivelul tecii interne. În această fază, activina inhibă producția de androgeni din teaca internă și producția de progesteron din granuloasă.

În timpul fazei luteale, LH stimulează producția de inhibină cu frenajul FSH hipofizar.

IGF-1 (somatomedina C) stimulează proliferarea granuloasei și sinteza de estrogeni și progesteron.

Determinismul menstruației

Sucesiunea regulată a menstrelor documentează cu rare excepții o funcție ovariană optimă. Endometrul prezintă un strat bazal adiacent miometrului și un strat funcțional care crește și se descuamează în cursul fiecărui ciclu ovarian. În faza foliculară, sub acțiunea estrogenilor, stratul funcțional crește progresiv, iar glandele și arteriolele sale au aspect rectiliniu. În faza luteală, endometrul crește moderat în grosime, dar arteriolele și glandele se dezvoltă mult și se spiralează.

În momentul declinului funcțional al corpului galben și, respectiv, al secreției de estrogeni și progesteron, suportul hormonal al endometrului dispare și, la nivelul endometrului, apar episoade intermitente de constricție a arteriolelor, cu ischemie și apoi relaxare cu hiperemie locală. Acestea determină trecerea sângelui în spațiile interstițiale și apariția unor mici hematoame între stratul bazal și cel funcțional, care determină detașarea stratului funcțional împreună cu o cantitate variabilă de sânge, sub forma menstrii. Dacă endometrul a suferit o corectă impregnare hormonală cu secvența estrogeni-progesteron, detașarea este relativ rapidă și sângerarea este autolimitată. O impregnare predominant estrogenică (anovulație cronică) determină neregularități menstruale și menoragii.

Explorarea funcției ovariene

Explorarea funcției ovariene implică, în funcție de situație, explorarea existenței ovulației și/sau explorarea secreției hormonale, ținându-se seama de faptul că o ovulație corectă implică întotdeauna o perfectă secreție hormonală.

Funcția ovariană ovulatorie nu poate fi explorată direct decât imagic, prin ecografie sau prin laparoscopie, însă în mod curent identificarea ovulației este legată de punerea în evidență a modificărilor ciclice suferite de receptorii genitali în cursul unui ciclu ovarian sub influența fluctuațiilor estrogenilor și progesteronului.

Explorarea ovulației se practică în situații de infertilitate sau pentru detectarea ovulației în scopul aplicării unei metode naturale de contracepție (tabelul 46) și exploatează modificările fiziologice produse la nivelul diferiților receptori genitali sub acțiunea secvențială a estrogenilor și progesteronului în cursul unui ciclu ovarian (figura 63).

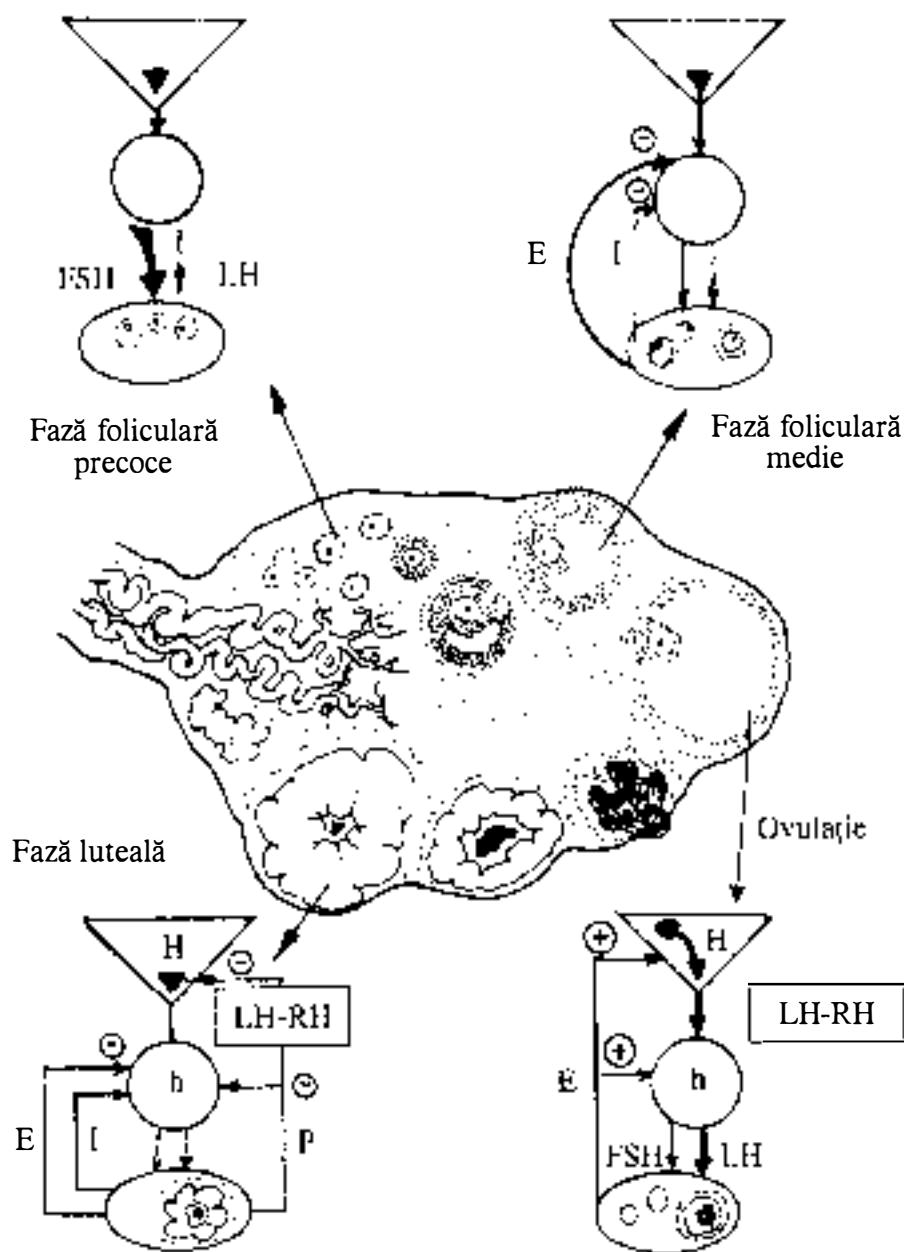


Figura 63. Controlul ciclului ovarian

H = hipotalamus, h = hipofiză,
E = estradiol, P = progesteron, I = inhibină

Tabelul 46. *Teste de explorare a ovulației*

Element analizat	Modificări din faza foliculară	Modificări din faza luteală
Temperatura bazală	<p>Temperatura bazală se determină oral sau rectal, dimineața, la aceeași oră, înainte ca femeia să coboare din pat</p> <p>Temperatura bazală este minimă imediat înainte de ovulație datorită nivelului crescut de estrogeni</p>	<p>Temperatura bazală crește după ovulație în momentul în care progesteronul plasmatic atinge 4 ng/ml cu aproximativ 0,4 grade și durează pe parcursul fazei luteale (platou termic)</p> <p>Ovulația se produce în ziua anterioară primei creșteri a temperaturii bazale. Dacă menstra nu apare și temperatura bazală se menține ridicată, o sarcină este foarte probabilă</p>
Mucusul cervical	<p>Mucusul cervical (glera cervicală) este un gel format din filamente de mucopolizaharide, apă și cristale de NaCl. Preovulator, cantitatea de apă din mucusul cervical este maximă, filamentele de mucopolizaharide se orientează în lungimea endocolului, iar cristalele de NaCl se așază ca niște ace de brad pe filamente și creează niște „ghidaje” care facilitează mult progresiunea spermatozoizilor prin endocol</p> <p>Preovulator (datorită estrogenilor), mucusul cervical este foarte abundent și prezintă filanță* și cristalizare specifică**</p>	<p>Progesteronul determină reducerea concentrației de apă și a clorurii de sodiu din mucusul cervical și creșterea conținutului de mucopolizaharide. Sub influența progesteronului, mucusul devine gros, casant și obținează colul uterin împiedicând complet progresiunea spermatozoizilor. Intervenția progesteronului în acest sens este salutară pentru prevenirea fertilizării ovulului care îmbătrânește rapid imediat după ovulație.</p>
Epiteliul vaginal	<p>Transformările epiteliului vaginal se investighează prin frotiuri cito-vaginale</p> <p>În faza foliculară, epiteliul vaginal proliferază și prezintă un indice acidofil caracteristic</p>	<p>Progesteronul determină descuamarea epiteliului vaginal</p>
Endometrul (biopsia de endometru)	<p>În faza foliculară, endometrul prezintă glande tubulare și arteriole drepte (endometru proliferativ)</p>	<p>În faza luteală, endometrul prezintă un aspect „dantelat” datorită creșterii și spiralării intense a glandelor și arteriolelor (endometru secretor)</p>

* Filanța este proprietatea mucusului cervical de a fi întins sub formă de fir. Filanța se apreciază prin plasarea unei picături de mucus între două lame de sticlă și îndepărtarea acestora. Se realizează un filament care, în perioada preovulatorie, atinge lungimea de cel puțin 10 cm (14 cm optim). Fenomenul dispare sub acțiunea progesteronului.

** Cristalizarea se realizează prin uscarea mucusului la temperatura camerei. În faza preovulatorie, cristalele de clorură de sodiu se dispun pe filamentele de mucopolizaharide, realizând arborizații multiple, care dau aspectul de „frunză de ferigă”. Aspectul dispare sub acțiunea progesteronului din faza luteală.

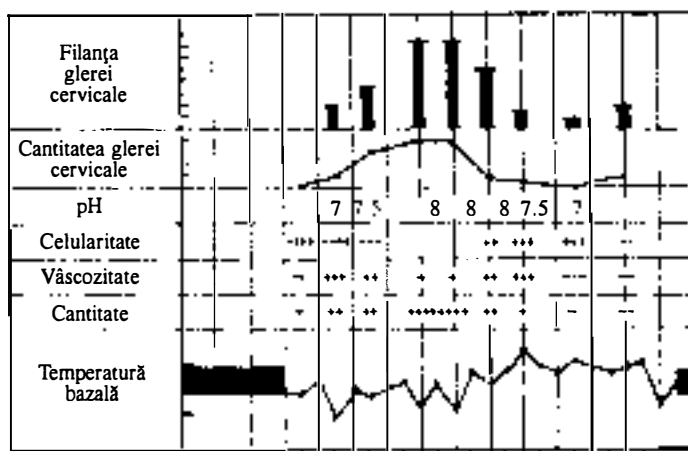


Figura 64. Modificări ale mucusului cervical și temperaturii bazale în timpul ciclului ovarian (după Moghissi, 1973, apud Goldfien, Monroe, în Geenspan și Baxter, 1994)

Explorarea directă a secreției hormonale în cadrul axului hipotalamus-hipofiză-ovar

Achizițiile tehnice actuale permit determinarea concentrației plasmatice de FSH, LH, prolactină, estradiol, estronă, progesteron, androgeni (DHEA, androstendion, testosteron) și metaboliți urinari ai acestora (estrogeni urinari, testosteron, pregnandiol). Principalele investigații hormonale bazale care explorează static funcția ovariană și utilitatea lor practică sunt prezentate în tabelul 47. Fluctuațiile hormonilor axului hipofiză-ovar, corelate cu evoluția foliculului ovarian și a endometriului, sunt prezentate în figura 65.

Tabelul 47. Investigații de rutină ale hormonilor axului gonadic feminin

Hormonul investigat	Concentrații fiziologice	Utilitate și semnificații ale modificărilor patologice
Estrogeni prepubertar faza foliculară preovulator faza luteală	< 40 pg/ml 40-100 pg/ml 200-400 pg/ml 50-150 pg/ml	Monitorizarea tratamentului cu inductori de ovulație (clomifen, gonadotrofine, LH-RH), în reproducerea asistată medical, monitorizarea pregătirii endometriului pentru implantarea zigotului
Progesteron faza luteală	11,3 ng/ml (4-20 ng/ml)	Infertilitate Avort cu repetiție
DHEA	13,9,8 ng/ml	Sindroame de virilizare
Androstendion	0,5-2,5 ng/ml	Sindroame de virilizare

Dihidrotestosteron	0,05-0,3 ng/ml	Sindroame de virilizare
Testosteron	< 0,6 ng/ml	Sindroame de virilizare
FSH faza foliculară preovulator faza luteală	3 ± 1 UI/l 8 ± 3 UI/l $3 \pm 0,4$ UI/l	FSH redus normal : prepubertar ; anormal ; insuficiență hipofizară sau hipotalamică FSH crescut : postmenopauză, adenoame secretante de FSH (rar) ; FSH scăzut, LH crescut : BPCO
LH faza foliculară Preovulator Faza luteală	$21 \pm 0,4$ UI/l $20,8 \pm 6,2$ UI/l $6,3 \pm 1$ UI/l	LH redus normal : prepubertar ; anormal : insuficiență hipofizară sau hipotalamică LH crescut : postmenopauză, adenoame secretante de LH (rar) ; FSH scăzut, LH crescut : BPCO
LH urinar	Detectarea colorimetrică a vârfului preovulator	Monitorizarea ovulației în cursul inducerii acesteia cu LH-RH sau clomifen
Prolactina	9-24 ng/ml	Normal crescută în sarcină și alăptare, anormal în hiperprolactinemiile tumorale, funcționale sau iatrogene Determinarea sa este utilă în orice infertilitate sau amenoree

În anumite condiții clinice se pot aplica teste dinamice pentru detectarea impregnării hormonale a funcției axului gonadotrop (tabelul 48).

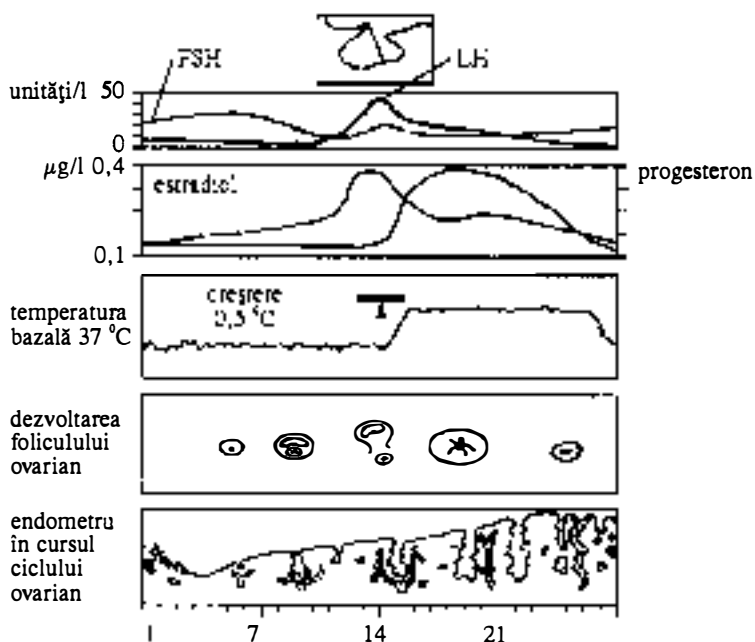


Figura 65. Fluctuațiile hormonilor axului hipofiză-ovar, temperaturii bazale și aspectului endometrului în cursul ciclului ovarian (după Besser și Thorner, 1994)

Tabelul 48. *Teste dinamice ale axului hipotalamus-hipofiză-ovar*

Denumirea și protocolul testului	Principiu Modul de răspuns	Utilitate clinică
Testul la progesteron În caz de amenoree se administrează 75 mg progesteron i.m. sau un progestativ oral timp de 5-10 zile	Dacă endometrul prezintă impregnare estrogenică minimă, se produce o sângerare de intensitate direct proporțională cu gradul impregnării la 7-10 zile. Nu există răspuns în cazul în care nu se produc estrogeni.	Util în primă instanță în condiții de ambulator pentru orice amenoree secundară (sarcină exclusă) Pozitiv în anovulația din boala polichistică ovariană și unele hiperprolactinemii. Negativ când nu există secreție estrogenică
Testul la estro-progestative E+P 21 zile	Administrarea unei asociații de estrogeni și progesteron 21 zile este urmată de sângerare atunci când endometrul este prezent Testul este negativ în ageneziile canalelor Müller (uter, col), sinechiile uterine și pozitiv când există endometru stimulabil	Pentru diagnosticul diferențial între amenoreele prin absența efortului endometrial și cele determinate de deficitul estro-progesteronic
Testul la clomifen 100 mg citrat de clomifen 5 zile	Testul determină ovulație documentată biochimic, clinic, ecografic în boala polichistică ovariană. Este negativ în afecțiunile hipotalamo-hipofizare	În unele amenoree de origine hipotalamică În boala polichistică ovariană
Testul la LH-RH 100 µg LH-RH cu dozare de FSH/LH bazal, la 30 și 60 de minute	LH și FSH cresc de cel puțin două ori Testul este pozitiv în anomaliile hipotalamice și negativ în cele hipofizare	Diagnosticul diferențial între amenoreele hipotalamice și cele hipofizare. În boala polichistică ovariană, LH crește exploziv, iar FSH nu se modifică

Algoritmul de explorare a unei amenoree în condiții de ambulatoriu este prezentat în figura 66.

Investigațiile hormonale și testele dinamice se referă fie la testarea prezenței ovulației, fie la disfuncții majore ale axului gonadic, a căror traducere este frecvent amenoreea.

Amenoreea primară este situația în care un subiect cu fenotip feminin nu a avut nici o menstruație spontană până la vârsta de 16 ani. Amenoreea secundară desemnează absența apreciată retrospectiv a menstruației timp de 6 luni, după cel puțin un ciclu declanșat normal. Când menstruațiile survin la interval de 35-90 de zile, situația este desemnată drept bradimenoree, iar când survin la interval de 3-6 luni, spaniomenoree.

Când menstruațiile durează mai puțin de 3 zile, situația se numește oligomenoree, iar când durează peste 7 zile, polimenoree. Temenul hipermenoree definește fluxul menstrual foarte abundent, acela de hipomenoree – fluxul prea redus, iar acela de dismenoree – durerea asociată menstruației.

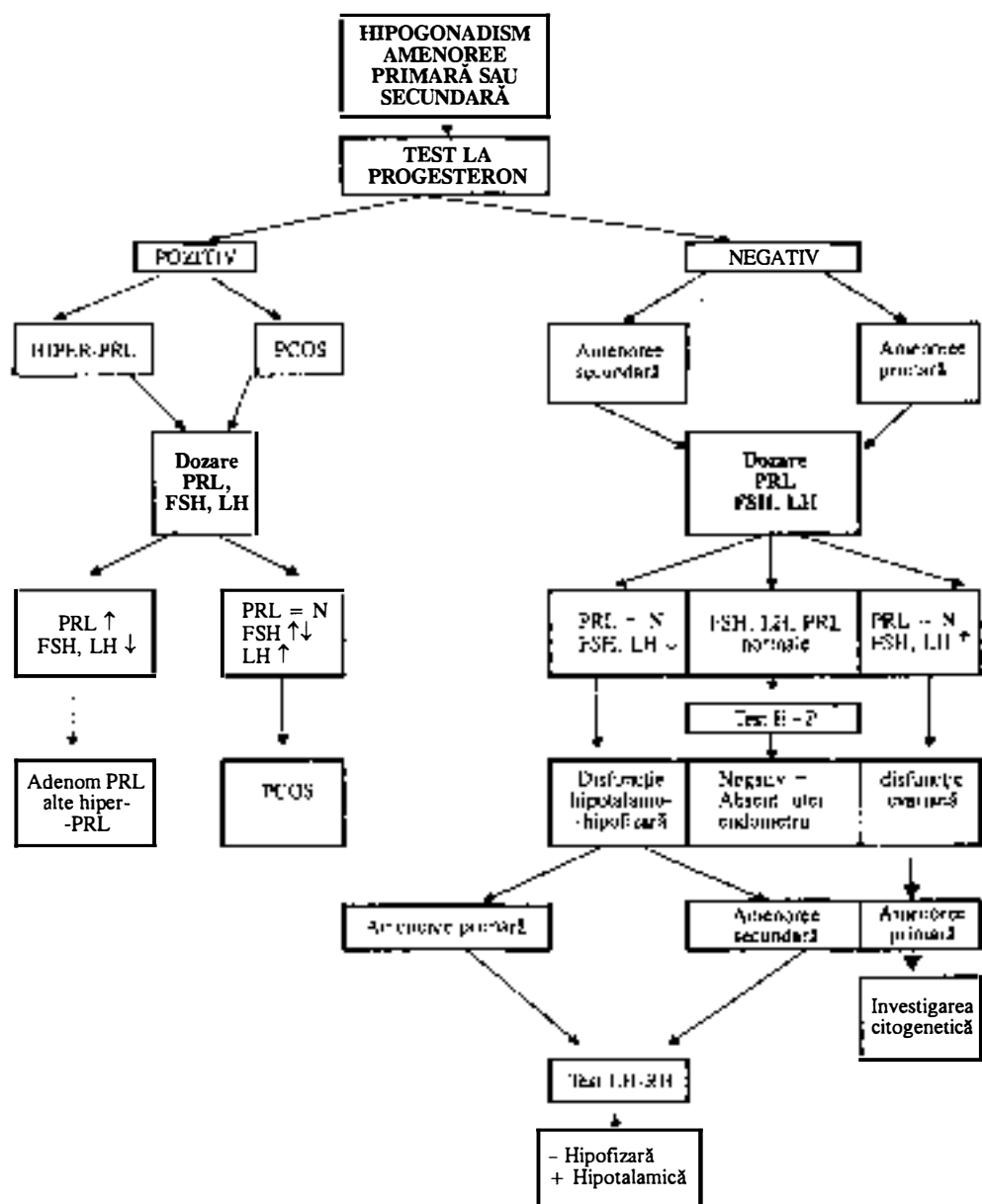


Figura 66. Algoritm de explorare a unei amenoree

Există diferite modalități de explorare a disfuncțiilor gonadei feminine, adaptate în funcție de datele clinice, simptomele asociate, disponibilitățile tehnice, financiare și de timp.

Când amenoreea este primară, datele clinice pot orienta spre următoarele eventuale:

- amenoree primară, absența dezvoltării caracterelor sexuale secundare :
 - cu talie mică și malformații : sindrom Turner și variante ale acestuia ;
 - cu talie înaltă și habitus eunucoid : etiologie hipotalamo-hipofizară sau disgenezii gonadice pure.
- amenoree primară asociată cu semne de virilizare : sindrom adreno-genital congenital, rar boală polichistică ovariană sau tumoră secretantă de androgeni ;
- amenoree primară cu dezvoltarea normală a glandelor mamare și absența pilozității sexuale : sindrom de insensibilitate completă la androgeni ;
- amenoree primară, dar fenotip feminin normal cu celelalte caractere sexuale, inclusiv pilozitate sexuală normală : absența congenitală a derivatelor mülleriene : uter, col, treimea superioară a vaginului.

Relația dintre hipogonadism și amenoree nu este constantă. În vreme ce toate hipogonadismele feminine se traduc prin amenoree primară sau secundară, nu toate amenoreele au semnificația unui hipogonadism. Astfel, boala polichistică ovariană se asociază frecvent cu amenoree, dar aceasta are semnificația unei anovulații cronice, și nu a unui hipogonadism.

Hipogonadismele feminine

O clasificare simplă a hipogonadismelor feminine se orientează în funcție de algoritmul de explorare, care implică dozarea gonadotropilor și delimitează hipogonadismele hipogonadotrope de etiologie hipotalamică sau hipofizară, respectiv hipergonadotrope de cauză gonadică.

Fiecare categorie de hipogonadisme poate avea apariție prepubertară sau postpubertară.

De regulă, hipogonadismele prepubertare se traduc prin amenoree primară, iar cele postpubertare prin amenoree secundară.

La aceste amenoree se adaugă amenoreele normogonadotrope, în care axul gonadal funcționează normal, dar nu există traducerea funcției prin menstruație din cauza absenței uterului, obstrucțiilor congenitale sau câștigate ale colului sau vaginului.

Principalele cauze de hipogonadisme feminine (inclusiv amenoree care nu implică hipogonadism) sunt prezentate în tabelul 49.

Hipogonadisme hipogonadotrope

Hipogonadismele feminine sunt inventariate în tabelul 49. Principalele forme de hipogonadism feminin hipogonadotrop sunt :

Sindromul olfacto-genital (sindromul Kallmann) este rar la femei (de 5 ori mai puțin frecvent decât la bărbați). Se traduce prin habitus eunucoid, cu talie înaltă, absența dezvoltării caracterelor sexuale secundare, amenoree primară și anosmie. Nivelul foarte redus al gonadotropilor, care sunt stimulabili la administrarea de Gn-RH, stabilește diagnosticul. Tratamentul necesar pentru dezvoltarea caracterelor sexuale secundare și apariția menstruelor constă în administrarea ciclică de estrogeni (de preferat estradiol natural sau estrogeni de semisinteză) și progesteron. Pentru inducerea ovulației, se poate administra

pulsatil Gn-RH sau secvențe de gonadotrofină menopauzală cu acțiune FSH și gonadotrofină corionică, cu acțiune LH.

Tabelul 49. *Hipogonadismele feminine*

Cauza hipogonadismului	Hipogonadism prepubertar Amenoree primară	Hipogonadism postpubertar Amenoree secundară
<i>Hipogonadism hipogonadotrop hipotalamic</i> FSH, LH ↓ Test LH-RH +	Sindrom Kallman Sindrom Prader Willi Sindrom Lawrence-Moon și Bardet-Biedl Tumori ale sistemului nervos Tumori hipotalamice (craniofaringioame) displazia septo-optică Histiocitoza, iradiere craniană, meningite malnutriție cronică, anorexie nervoasă cu debut prepubertar, activitate fizică susținută Hipotiroidie netratată	Tumori hipotalamice sau ale sistemului nervos central Anorexia nervoasă Amenoreea „postpilulă” Amenoreea determinată de stres Amenoreea determinată de exercițiu fizic intens (atlete)
<i>Hipogonadism hipogonadotrop de cauză hipofizară</i> FSH, LH ↓ Test LH-RH „-” PRL N sau ↑	Nanismul hipofizar Tumori hipofizare Maladiile inflamatorii, infiltrative sau traumatisme ale hipofizei Sindromul adreno-genital netratat	Tumori hipofizare Hipofizita autoimună Hipofizectomie Iradiere hipofizară Necroza hipofizară post-partum Hemocromatoza
<i>Hipogonadism hipergonadotrop</i> FSH, LH ↑	Agenezia gonadică Disgeneziile gonadice 45 X și variante Disgeneziile gonadice pure: 46XX, 46XY Defectele biosintezei de steroizi ovarieni Cu afectare suprarenală și ovariană sau cu afectare exclusiv ovariană 20-22-desmolază, 17-20-desmolaza, 17-ketosteroireductaza Sindroamele de insensibilitate completă la androgeni	Menopauza precoce autoimună Ovarectomia Sindromul ovarelor rezistente Boala ovarelor polichistice (amenoree secundară hipergonadotropă, dar nu veritabil hipogonadism)
<i>Amenoree normogonadotropă</i>	Agenezia mülleriană	Sinechia uterină

Anorexia nervoasă. Este o afecțiune cu frecvență apreciabilă, favorizată de mediatizarea unui model de frumusețe în care este valorizată silueta foarte subțire. Contextul social este completat la aceste femei cu cel familial : mamă hiperprotectivă, stări conflictuale, antecedente familiale de obezitate în particular pe linie maternă, antecedente personale de obezitate. Există o teamă patologică de îngrășare și tendința de identificare cu persoane cu siluetă subțire cunoscute, frecvent actrițe.

Se traduce prin modificări caracteristice ale comportamentului alimentar (experte în calcularea caloriilor și diferite diete) cu reducere drastică a ingestiei de alimente sau alimentare exagerată urmată de provocare de vărsături sau administrare de laxative. Reducerea ponderală este foarte importantă (indice de masă corporală $< 18 \text{ kg/m}^2$), se asociază cu acrocianoză, dezvoltarea unei pilozități discrete. Amenoreea poate anticipa sau succeda scăderii ponderale. Afecțiunea este determinată de perturbări ale sistemului nervos central care alterează simultan centrul foamei și gonadostatul. Există deficit de FSH și LH, sindrom de T_3 scăzut, crește cortizolul plasmatic. Deficitul estrogenic la vârste tinere, când se consolidează masa osoasă, reprezintă un risc pentru dezvoltarea osteoporozei. Psihoterapia, cu încurajarea alimentării normale, eventual facilitată de stimulatori ai apetitului (antiserotonice de tipul dogmatilului) și terapia cu progestative pot determina creșterea în greutate și reluarea funcției axului gonadotrop. Administrarea de estroprogestative produce menstrre, dar nu este recomandabilă, deoarece permite perpetuarea tulburărilor de fond (vezi anorexia nervoasă și în capitolul „Hipofiza”).

Amenoreea de exercițiu poate apărea la atlete de performanță care au și greutate redusă, în particular alergătoare de fond, dar și la sportive cu greutate normală, dar cu masă musculară crescută în detrimentul țesutului adipos (înotătoare). În aceste condiții, lipsesc estrogenii de „conversie periferică”. Riscul de osteoporoză se menține chiar în condițiile în care exercițiul fizic ar trebui în principiu să faciliteze achiziționarea unui capital osos optim.

În general se admite că reducerea greutateii sub un indice de masă corporală de 18 kg/m^2 se asociază cu amenoreea.

Amenoreea de stres nu este asociată cu pierderea în greutate și survine în condițiile unui traumatism psihologic important.

Amenoreea „post-pilulă” survine după contraceptive orale, prin inhibiția de durată a hipotalamusului gonadotrop. Apariția sa nu poate fi anticipată și nu depinde de durata mare a prizei de contraceptive. Din acest motiv, nu este justificată întreruperea periodică a contraceptivelor pentru evitarea frenajului de durată a hipotalamusului.

Hipogonadisme hipergonadotrope

Hipogonadismele hipergonadotrope sunt prezentate în tabelul 49. Principalele forme sunt următoarele :

Sindromul Turner – disgenezia gonadală cu cariotip 45X și variantele sale.

Această disgenzie gonadică reprezintă cea mai frecventă formă de amenoree primară. Este cea mai frecventă cauză de avort în primele luni de gestație.

Genetica sindromului Turner.

Cariotipul cel mai frecvent este 45X, cu absența cromatinei sexuale.

S-au descris numeroase variante cu cromatină pozitivă: mozaicuri 45X/46XX, 45X/47XXX, deleții ale brațului scurt al cromozomului X, cromozom X „în inel”, izocromozom pentru brațul scurt al cromozomului X și variante 45X/46XY (cu intersexualitate).

Importantă este absența genelor care determină și mențin viabilitatea ovarului din zona pericentrică a brațului scurt al cromozomului X. Absența acestora nu împiedică dezvoltarea prenatală a ovarului, dar gonada involvează prenatal, transformându-se într-un rudiment fibros, fără foliculi (*streak* gonadă). Absența foliculilor este responsabilă de absența dezvoltării caracterelor sexuale secundare și amenoreea primară. În cazurile cu linii 46XX, absența foliculilor nu este constantă, raportându-se menstre și chiar sarcini.

Aspectul clinic al sindromului Turner

Varianta clasică 45X a sindromului se caracterizează prin hipostatură, amenoree primară cu absența caracterelor sexuale secundare și infantilism genital, sindrom plurimalformativ.

Sindromul poate fi recunoscut la naștere din cauza limfedemului extremităților și prezenței *pterygium coli*.

Hipostatura este constantă, talia fiind sub 2,5 DS față de cea corespunzătoare vârstei, iar în cazurile 45X talia finală nu depășește 145 cm; talia poate fi mai înaltă în cazurile cu mozaic.

Anomaliile somatice includ:

- fața și gâtul: fantă palpebrală antimongoloidă, ptoză palpebrală, colțurile gurii trase în jos („gură de pește”), boltă palatină adâncă, ogivală, micrognatism, urechi jos implantate, gât scurt, „palmat”, *pterygium coli* (prezența unui fald cutanat care unește mastoida cu acromionul), inserția joasă a părului pe ceafă, „în trident”;
- toracele cu aspect „de scut” larg, cu mameloane hipoplazice și îndepărtate;
- extremități: scurtarea metacarpienelor IV, V și a metatarsienelor IV, V, *cubitus valgus*, anomalii ale genunchiului, hipoplazie ungveală, edem al feței dorsale a mâinilor;
- piele: nevi pigmentari multipli.

Anomaliile viscerale afectează:

- cordul: coarctare de aortă și diferite alte malformații ale cordului stâng;
- rinichiul: rinichi în potcoavă.

Există episoade frecvente de otită în copilărie soldate cu hipoacuzie de percepție.

Nu apare puseul de creștere prepubertar.

Organele genitale externe și interne sunt hipoplazice, glandele mamare nu se dezvoltă, amenoreea este primară. Pilozitatea pubiană este redusă.

În 5-20% dintre cazurile cu sindrom Turner (în special mozaicuri) se poate produce pubertatea spontană, urmată de cicluri normale, cicluri neregulate sau amenoree secundară.

Investigațiile de laborator relevă nivele reduse de estrogeni, nivele crescute de FSH și LH care, în prezența unei amenoree primare, obligă la determinarea cromatinei sexuale și a cariotipului. Cromatina sexuală este frecvent negativă. În prezența unui tablou

evocator, cromatina sexuală pozitivă nu exclude numeroasele variante ale sindromului, ci implică determinarea cariotipului.

Tratamentul sindromului urmărește ca obiective stimularea creșterii și ameliorarea taliei finale și dezvoltarea și întreținerea caracterelor sexuale secundare.

Stimularea creșterii se poate obține cu hormon de creștere recombinant (GH obținut prin inginerie genetică), în doze de 0,14 UI/kg corp/zi, 6 zile pe săptămână, sau prin administrarea de oxandrolon, singurul steroid anabolizant care stimulează creșterea fără a produce maturizarea rapidă a cartilajelor de creștere (0,0625 mg/kg/zi). Asocierea celor două formule de tratament ameliorează și mai mult prognosticul final de creștere.

Inducerea caracterelor sexuale secundare trebuie să se facă după ce a fost obținută o înălțime convenabilă, la 12-13 ani.

Dezvoltarea caracterelor sexuale se poate obține prin administrare de :

- estrogeni conjugați 0,300 mg/zi, 21 zile pe lună (Premarin) ;
- etinil-estradiol 5 μ g/zi, 21 zile pe lună.

Doza de estrogeni se crește progresiv, în primul an la 0,625 mg/zi estrogeni conjugați sau 10 μ g etinil-estradiol/zi, iar din al doilea an de tratament se introduce și tratamentul cu progesteron 10 mg/zi în ultimele 10 zile ale fiecărui ciclu.

Fertilitatea este absentă, cu excepția rarelor cazuri de mozaic cu linii 46XX.

Prin terapie hormonală, aparatul genital al acestor femei poate fi pregătit pentru a primi și dezvolta un ovul donat și fertilizat in vitro.

Hirsutismul

Cristina Preda

Definiție

Dezvoltarea excesivă a părului terminal la femeie în teritorii anatomice care în mod normal sunt lipsite de pilozitate (față, torace, linia albă, regiunea fesieră și intergenito-crurală).

Prin păr terminal se înțelege părul de tip adult ce apare la pubertate odată cu sinteza de hormoni androgeni adrenali și ovarieni. Spre deosebire de lanugo (piloitate specifică nou-născutului) și părul *vellus* (subțire, nepigmentat), părul terminal este gros, pigmentat și apare la ambele sexe în regiunea pubiană și axile, și numai la sexul masculin pe față, torace, membre, linia albă. Există două tipuri de păr terminal :

- a) androgeno-dependent (axilar, pubian, facial etc.) ;
- b) androgeno-independent (gene, scalp), a cărui creștere nu depinde de stimularea androgenică, ci are loc prin mecanismul AMPc α -adenil-ciclază.

Alături de hormonii androgeni există și alți factori de care depinde gradul de creștere a firului de păr :

- durata și proporția de timp petrecută în anagen (faza de creștere activă a părului) ;
- rata de creștere liniară (0,45 mm/zi pentru părul pubian și 0,21 mm/zi pentru părul de pe coapse) ;

- temperatura (părul crește mai repede vara decât iarna) ;
- afecțiuni ale SNC (encefalite, traumatisme) ;
- alți hormoni (estrogeni, PRL, progestogeni, IGF-1).

În apariția hirsutismului, primii incriminați sunt hormonii androgeni. Sursa lor în organismul feminin este reprezentată de ovar și corticosuprarenale. Precursorul este comun, și anume colesterolul, căile de sinteză sunt asemănătoare, produșii finali fiind : testosteronul și Δ_4 -androstendionul (Δ_4A) pentru ovar și dehidroepiandrosteronul (DHEA) și Δ_5 -androstendiolul pentru corticosuprarenală.

Principalul exponent androgen în organismul feminin este testosteronul, care circulă legat de o proteină de transport *sex hormone binding protein* (SHBG). Odată ajuns la organul-țintă (în cazul nostru, foliculul pilos alcătuit din : firul de păr, rădăcina și glanda sebacee), se rupe de SHBG și pătrunde în celulă. Aici, sub acțiunea 5α -reductazei ($5\alpha R$), este transformat în dihidrotestosteron (DHT), adevăratul efector al hormonilor androgeni, care se leagă de receptorul androgenic (Rc), determinând la nivelul nucleului celular sinteza de ARNm.

Efectul androgenilor asupra foliculului pilos depinde de :

- cantitatea de androgeni disponibili aduși prin intermediul circulației ;
- capacitatea celulelor de a utiliza acești androgeni (prin 5α -reductază și receptor).

Etiologie

1. Exces de hormoni androgeni :

- suprarrenalieni (sindromul adreno-genital, sindromul Cushing) ;
- ovarieni (PCOS, neoplazii, tumori virilizante de ovar, hipertecoză) ;
- iatrogen (administrare intempestivă de hormoni androgeni la femeie).

2. Creșterea utilizării periferice :

- scăderea nivelului SHBG ;
- creșterea activității 5α -reductazei ;
- creșterea numărului și activității Rc.

În ultima categorie intră hirsutismul idiopatic sau, mai bine zis, criptogenetic (ascuns), metodele de explorare actuale nepermițându-ne obiectivarea de rutină a acestor cauze.

Diagnostic clinic

Evaluarea semicantitativă a hirsutismului se realizează cu ajutorul scorului Ferriman-Gallwey, în care se atribuie note de la 1 la 4 în 11 regiuni ale corpului.

Însumarea acestor note permite obținerea unui index global de severitate al hirsutismului, astfel :

- > 19 = sever ;
- 13-18 = moderat ;
- 8-12 = minor.

Orientarea diagnostică în urma examenului clinic este ușurată și de existența altor semne de hiperandrogenism (virilizare), precum și de semne ce însoțesc bolile în care hirsutismul este prezent (tabelul 50).

Tabelul 50. *Diagnosticul clinic în hirsutism*

Caracteristicile hirsutismului	Suspiciune clinică
Vechi, generalizat, progresiv, familial, izolat, însoțit de cicluri menstruale regulate, ovulatorii	<i>Criptogenetic</i>
Pubertar, însoțit de tulburări ale ciclului menstrual	<i>PCOS</i>
Recent, regulat , însoțit de amenoree	<i>Tumoral</i>
Vechi, important, însoțit de morfotip masculin, hipertrofie clitoridiană, antecedente familiale	<i>Sindrom adreno-genital</i>

Diagnostic paraclinic

Dozări hormonale bazale:

- ovar : testosteron, Δ_4 -androstendion ;
- CSR : DHEA, DHEA-S, 17-OH-progesteron, 11-deoxicortizol.

Dozări hormonale în dinamică :

- pentru evaluarea secreției CSR :
 - test de inhibiție la DXM ;
 - test de stimulare la ACTH.
- pentru evaluarea secreției ovariene :
 - teste de stimulare cu hCG ;
 - teste de stimulare/frenaj cu DXM/hCG ;
 - test la LH-RH.

Alte explorări :

- cateterism venos ovarian și suprarenal ;
- măsurarea 5α -reductazei și SHBG ;
- ecografie, CT, RMN.

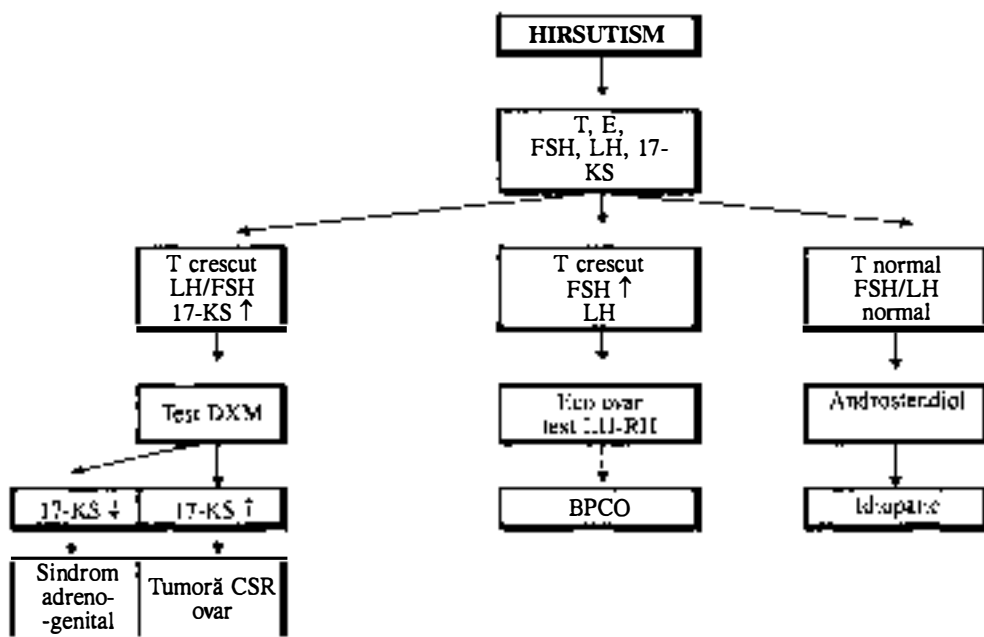


Figura 67. Algoritmul de explorare în hirsutism

Tratament

Implică acțiuni simultane, pe de o parte, de anihilare a cauzei și acțiunii periferice a androgenilor, iar pe de altă parte, de distrugere a foliculului pilos :

1. Causal :

- chirurgical (tumori) ;
- medical (etiologic al afecțiunilor responsabile de excesul androgen).

2. Antiandrogen :

- preparate ce interferează cu acțiunea hormonilor androgeni la nivelul celulelor-țintă.

3. Adjuvant :

- regim igieno-dietetic la femeile obeze cu hiperinsulinism ;
- electrocoagularea papilei dermice ;
- cosmetic (decolorare, epilare chimică sau cu ceară).

Tabelul 51. *Mecanisme de acțiune ale antiandrogenilor*

Produs	Mecanism de acțiune					
	Anti-gonadotrop	Blocanți enzimatici	Stimulare SHBG	Inductori enzimatici	Blocaj 5αR	Blocaj Rc androgeni
<i>Estrogeni</i>	+		+		+ ?	+ ?
<i>Progesteron</i>	+ +					+/-
<i>Estroprogestative</i>	+ + +		+		+ ?	+/-
<i>Ciproteron acetat</i>	+ +			+	+	+ +
<i>Spironolactonă</i>	+ ?	+			+	+
<i>Flutamid</i>						+ +
<i>Finasterid</i>					+ +	
<i>Analogi LH-RH</i>	+ + + +					
<i>Consecințe</i>	↓ sinteza și secreția de androgeni		↓ fracția liberă a androgenilor	↑ eliminarea androgenilor	↓ DHT	anularea efectului din celula-țintă

Boala polichistică ovariană

Boala polichistică ovariană (BPCO, PCOS) este o entitate complexă, cu etiopatogenie incomplet elucidată, care afectează 5-10% dintre femei. Este principala cauză de infertilitate endocrină. Afecțiunea se definește prin criterii :

- clinice : anovulație cronică, hirsutism, tulburări menstruale, obezitate ;
- biologice : androgeni plasmatici crescuți, raport LH/FSH > 2 ;
- histologice și ecografice : prezența a cel puțin zece chisturi pe fiecare ovar dispuse în coroană și hiperplazia stromei ovariene.

Tabloul biologic poate apărea în absența celui ecografic sau ovarul polichistic ecografic decelabil poate evolua cu funcție ovariană normală.

Etiopatogenia bolii polichistice ovariene

S-au formulat mai multe ipoteze :

1. *Disfuncția primitivă neuroendocrină*, caracterizată prin creșterea amplitudinii și frecvenței pulsurilor de Gn-RH, din cauza reducerii controlului fiziologic inhibitor exercitat de dopamină și opioizii endogeni, ar fi responsabilă de nivelul permanent crescut al LH. Creșterea permanentă de LH ar fi responsabilă de hipersecreția de androgeni la nivelul tecii interne și de anovulația cronică.
2. *Hiperproducția primitiv ovariană de androgeni* ar fi rezultatul unei activități crescute, genetic determinată a enzimei 17α-hidroxilază (P450 C17α). În unele cazuri se

poate incrimina hiperproducția suprarenală de androgeni, secundară unui deficit de 21- sau 11 β -hidroxilază cu relevare tardivă.

3. *Deficitul funcțional de aromatizare a androgenilor* în estrogeni în cadrul conceptului operațional „al celor două celule” ar putea fi rezultatul unui dezechilibru între factorii facilitatori ai secreției de androgeni (LH, insulină și FSH) sau factorii prin care acesta controlează selecția foliculului dominant, proliferarea tecii granuloase și aromatizarea. Hipersecreția inhibinei B ar fi responsabilă de reducerea nivelului de FSH.
4. *Rezistența la insulină* primitivă sau secundară obezității și hiperinsulinismul sunt sigur implicate în determinismul și/sau întreținerea afecțiunii. Insulina stimulează secreția de androgeni la nivelul tecii interne, comportându-se ca o „co-gonadotrofină” LH-like, inhibă ruperea foliculară determinând anovulația și scade nivelul SHBG crescând biodisponibilitatea testosteronului la nivel tisular. La nivelul țesutului adipos se produce o accentuare a aromatizării periferice a androgenilor în estrogeni care, la rândul lor, determină inhibiția FSH și stimulează secreția de LH.

Fiziopatologia bolii polichistice ovariene

Independent de evenimentul care inițiază boala, aceasta are tendința de a se perpetua „într-un cerc vicios” a cărei cunoaștere permite o terapie eficientă. Nivelul permanent crescut de LH stimulează producția de androgeni la nivelul tecii interne. Excesul de androgeni determină manifestări clinice : hirsutism, acnee, seboree, regresia părului scalpului și facilitează dezvoltarea obezității tronculare, care determină insulino-rezistență și hiperinsulinism. Excesul de insulină este responsabil de accentuarea hiperandrogeniei și anovulației. Deficitul relativ de FSH sau anomaliiile controlului paracrin intraovarian determină deficitul funcțional de aromatizare. Estrogenii rezultați din aromatizarea periferică stimulează producția de LH și, alături de inhibină, inhibă FSH. Rezultatul acestor tulburări este nivelul permanent crescut de LH, reducerea FSH, imaturitatea foliculară, anovulația cronică, infertilitatea, deficitul de progesteron și tulburările menstruale (vezi figura 68).

Principalele simptome clinice ale afecțiunii sunt :

1. Semne de hiperandrogenie : hirsutism (cuantificabil prin scorul Ferriman-Gallwey), seboree, acnee, excepțional regresivitatea frontală a părului scalpului și modificări ale vocii.
2. Tulburări menstruale, bradimenoree, spaniomenoree care evoluează uneori către amenoree secundară, hemoragii funcționale. Amenoreea primară este excepțională.
3. Anovulația cronică și infertilitatea sunt frecvent primare.
4. Obezitatea este frecvent tronculară, abdominală și determină sau întreține rezistența la insulină. Prezența leziunilor de *acanthosis nigricans* este evocatoare pentru rezistența primitivă la insulină.

Afecțiunea debutează frecvent în adolescență prin tulburări menstruale nesistemizate. Apariția semnelor de hiperandrogenie este facilitată de obezitatea care însoțește uneori puseul de creștere pubertară.

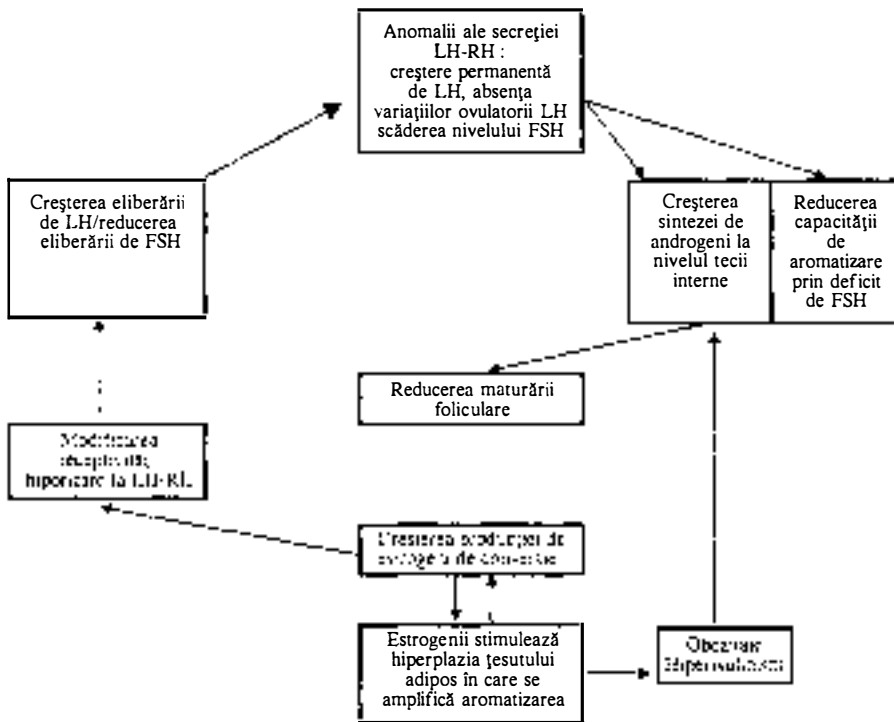


Figura 68. Fiziopatologia bolii polichistice ovariene

Tabloul hormonal

Se caracterizează prin :

1. Alterarea secreției de gonadotrofine cu : LH crescut, FSH scăzut sau normal, raport LH/FSH > 2 (normal : 1-1,6), răspuns exagerat al LH la testul cu Gn-RH.
2. Excesul de androgeni : testosteron plasmatic liber și total și DHEA crescuți.
3. Creșterea estrogenilor de conversie periferică, în special a estronei.
4. Nivelul redus de SHBG.
5. Creșterea moderată a prolactinei (12-20% dintre cazuri).

Examinarea ultrasonografică este esențială pentru diagnostic. Criteriile ultrasonografice pentru BPCO sunt : prezența a cel puțin zece chisturi cu diametrul între 2 și 9 mm (15 chisturi la examinarea cu traductorul vaginal), dispuse în coroană în jurul unei strome ovariene abundente. Ecografia tridimensională sau examinarea ovarului în mod Doppler color aduce date suplimentare care însă nu sunt absolut necesare unui diagnostic de rutină.

Complicațiile bolii polichistice ovariene :

- a) determinate de excesul de estrogeni de conversie și deficitul relativ de progesteron : hiperplazie de endometru, carcinom de endometru, fibromatoză uterină, creșterea riscului de cancer de sân în special la femeile care rămân infertile după mai multe tentative eșuate de tratament cu inductori de ovulație ;

- b) determinate de anomaliiile de maturare foliculară : risc major de avort habitual ;
- c) determinate de obezitate și rezistență la insulină : diabet zaharat non-insulinodependent, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hipertensiune arterială, infarct de miocard (de 7 ori mai frecvent) ;
- d) emoționale, determinate de obezitate, hirsutism și mai ales de infertilitate.

Tratamentul bolii polichistice ovariene

Opțiunea terapeutică depinde de scopul bolnavei : restabilirea ciclurilor, tratamentul hirsutismului sau infertilității (vezi și tratamentul infertilității anovulatorii). Chiar dacă pacienta nu are aparent acuze, trebuie încurajată să opteze pentru administrarea ciclică a unui progestativ de sinteză pentru a evita expunerea receptorilor genitali la excesul de estrogeni de conversie caracteristic bolii (vezi tabelul 52).

Scopul tratamentului. Mijloace terapeutice

- *Combaterea insulinorezistenței și hiperinsulinismului.* Reducerea greutateii la obeze este imperativă și poate restabili ciclurile ovariene și fertilitatea în până la 30 % dintre cazuri. Ameliorarea secreției de insulină și a efectelor postreceptor ale acesteia :
 - metformin (Meguan) ;
 - troglitazone (Rezulin 200 mg/cp).

- *Substituție ciclică a deficitului de progesteron datorat anovulației :*
 - medroxiprogesteron acetat 10 mg/zi, 10 zile/lună din ziua a 16-a a ciclului ;
 - alte progestative de sinteză : didrogesterone (Duphaston) ;
 - progestative naturale micronizate : Utrogestan.

Se evită progestativele derivate din nortestosteron, pentru că pot accentua hirsutismul.

- *Combaterea hiperandrogeniei și a efectelor periferice ale acesteia* (hirsutism, acnee) :
 - la femei care pot tolera în principiu estroprogestative, acestea reprezintă tratamentul de elecție deoarece : reduc LH, cresc SHBG și reduc biodisponibilitatea testosteronului. Se utilizează de preferință estroprogestativele minidozate care conțin : etinilestradiol 35 μg/cp asociat cu acetat de ciproteron care blochează receptorul de androgeni la nivelul celulelor-țintă (Diane-35) ;
 - în formele severe, la produsul Diane se poate asocia o doză suplimentară de acetat de ciproteron : 25-100 mg/zi în primele 10 zile ale celor 21 de zile când se administrează Diane ;
 - în forme severe se poate apela la ketokonazol (400-600 mg/zi), care blochează steroidogeneza în suprarenale și ovare ;
 - la femeile care nu tolerează estroprogestative se recurge la progestative în administrare ciclică asociate cu spironolactonă cu acțiune antiandrogenică : 75-200 mg/zi în administrare continuă.
- *Tratamentul infertilității :*
 - în primă instanță se recurge întotdeauna la clomifen citrat ;
 - în caz de eșec : asociere de gonadotrofine cu acțiune FSH și LH ;

- ultima opțiune este electrocauterizarea laparoscopică a chisturilor (*drilling ovarian*). Uneori *drilling*-ul poate ameliora receptivitatea la gonadotrofine exogene și poate tenta un nou tratament cu gonadotrofine postoperator (vezi și tratamentul infertilității feminine).

Tabelul 52. Opțiuni terapeutice în boala polichistică ovariană

Scopul tratamentului	Mijloace terapeutice
Combaterea insulinorezistenței și hiperinsulinismului	<p>Reducerea greutateii la obeze este imperativă și poate restabili ciclurile ovariene și fertilitatea în până la 30% dintre cazuri.</p> <p>Ameliorarea secreției de insulină adecvate și a efectelor postreceptor ale acesteia :</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformin (Meguan) - troglitazone (Rezulin 200 mg/cp)
Substituția ciclică a deficitului de progesteron datorat anovulației	<ul style="list-style-type: none"> - medroxiprogesteron acetat 10 mg/zi, 10 zile/lună din ziua a 16-a a ciclului - alte progestative de sinteză : didrogesterone (Duphaston) - progestative naturale micronizate : Utrogestan. <p>Se evită progestativele derivate din nortestosteron pentru că pot accentua hirsutismul.</p>
Combaterea hiperandrogeniei și a efectelor periferice ale acesteia (hirsutism, acnee)	<ul style="list-style-type: none"> - la femei care pot tolera în principiu estroprogestative, acestea reprezintă tratamentul de elecție deoarece : reduc LH, cresc SHBG și reduc biodisponibilitatea testosteronului. Se utilizează de preferință estroprogestativele minidozate care conțin : etinilestradiol 35 μg/cp asociat cu acetat de ciproteron care blochează receptorul de androgeni la nivelul celulelor-țintă (Diane-35) - în formele severe, la produsul Diane se poate asocia o doză suplimentară de acetat de ciproteron : 25-100 mg/zi în primele 10 zile ale celor 21 de zile când se administrează Diane - în forme severe se poate apela la ketokonazol (400-600 mg/zi), care blochează steroidogeneza în suprarenale și ovare - la femeile care nu tolerează estroprogestative se recurge la progestative în administrare ciclică asociate cu spironolactonă cu acțiune antiandrogenică : 75-200 mg/zi în administrare continuă
Tratamentul infertilității	<ul style="list-style-type: none"> - în primă instanță se recurge întotdeauna la clomifen citrat - în caz de eșec : asociere de gonadotrofine cu acțiune FSH și LH - ultima opțiune este electrocauterizarea laparoscopică a chisturilor (<i>drilling ovarian</i>). Uneori <i>drilling</i>-ul poate ameliora receptivitatea la gonadotrofine exogene și se poate tenta un nou tratament cu gonadotrofine postoperator (vezi și tratamentul infertilității feminine).

Pubertatea

Voichița Mogoș

Pubertatea este stadiul dezvoltării umane în care se produce maturizarea sexuală și achiziționarea fertilității.

În această perioadă, ca rezultat al funcției axului hipotalamus-hipofiză-gonadă și creșterii producției de steroizi, se produc:

- puseul de creștere pubertară;
- dezvoltarea completă a gonadelor, organelor genitale externe și interne, cu posibilitatea fertilității;
- dezvoltarea caracterelor sexuale secundare;
- modificările psihologice și comportamentale fundamentale.

Debutul pubertății este influențat de factori genetici și nutriționali. Factorii nutriționali sunt responsabili de apariția mai precoce a pubertății la fetele supraponderale sau de întârzierile pubertare la fete cu nutriție deficitară prin afecțiuni cronice, malnutriție sau exercițiu fizic intens. „Tendința secolului” definește tendința manifestată în ultimii 150 de ani de reducere a vârstei primei menstruații cu 2-3 luni pentru fiecare deceniu. Mecanismele implicate în determinismul pubertății sunt incomplet elucidate, datele experimentelor pe animale nefiind extrapolabile la om în totalitate.

Axul hipotalamus-hipofiză-gonadă și fenomenele de feedback care guvernează relațiile dintre componentele acestuia sunt formate și funcționale încă din cursul vieții prenatale. În timpul copilăriei însă, organismul dispune de un control strict al axului gonadic destinat să reprime complet funcția acestuia până în momentul în care organismul atinge un anumit nivel de maturare somatică. Această ipoteză este susținută de faptul că debutul pubertății se corelează evident cu vârsta osoasă, care este martorul maturității biologice a organismului.

Există ipotetic două mecanisme responsabile pentru reprimarea funcției axului gonadic, ambele situate la nivel central.

1. „*Mecanismul dependent de steroizii gonadici*” sau „mecanismul de feedback negativ” constă din existența unui prag de sensibilitate a hipotalamusului la steroizii gonadali foarte scăzut, încât concentrații extrem de reduse ale acestor steroizi sunt capabile să inhibe prin feedback negativ secreția de Gn-RH și gonadotropi. Acest mecanism este dominant în primii trei ani de viață și explică de ce subiecții cu disgenezii gonadice (de exemplu, sindromul Turner) pot prezenta în această perioadă nivele mai mari ale gonadotrofinelor decât subiecții normali. În timpul derulării prepubertății, acest mecanism devine progresiv mai puțin sensibil la feedbackul negativ exercitat de cantități reduse de steroizi și se inițiază secreția de Gn-RH. După debutul pubertății, mecanismul atinge progresiv pragul caracteristic vârstei adulte și devine mecanismul dominant care va guverna funcția gonadică în toată perioada reproductivă.

2. *Mecanismul inhibitor steroid-independent* (mecanismul inhibitor intrinsec al sistemului nervos central) este situat la nivelul sistemului nervos central și este principalul mecanism care inhibă declanșarea pubertății între 4 și 11 ani. Acest mecanism, care funcționează independent de prezența gonadei, inclusiv la copii agonadici, își exercită acțiunea

prin intermediul inhibiției centrului hipotalamic care reprezintă generatorul de pulsuri de Gn-RH. Mecanismul inhibitor intrinsec implică o dominanță la nivelul hipotalamusului a sistemelor peptidergice care inhibă secreția de Gn-RH, acidul gamma-amino-butaric (GABA), acidul N-metil-D-aspartic (NMDA), peptidele opioide, monoaminele de tipul serotonină și dopamină sau peptidele epifizare inhibitorii: melatonina, vasotocina. Inhibiția exercitată de mecanismul intrinsec se reduce în perioada prepubertară, permițând dezinhibiția sau activarea centrului hipotalamic generator al pulsurilor de Gn-RH.

Imediat înainte de declanșarea pubertății există o amplificare a funcției suprarenalei, adrenarha, care ar constitui o sursă de steroizi mențiți să sensibilizeze structurile implicate în determinismul pubertății.

De asemenea, imediat înainte de pubertate se produc :

- reducerea eficienței mecanismului inhibitor intrinsec din sistemul nervos central ;
- reducerea pragului sensibilității sistemului hipotalamo-hipofizar la steroizii gonadali ;
- creșterea amplitudinii și frecvenței pulsurilor de Gn-RH, care apare mai ales în timpul somnului ;
- amplificarea sensibilității celulelor gonadotrope hipofizare la Gn-RH (prin dezvoltarea de receptori specifici) ;
- creșterea secreției de FSH și LH ;
- creșterea sensibilității gonadei la stimuli gonadotropi prin dezvoltarea de receptori specifici ;
- creșterea secreției de steroizi gonadici.

Odată cu progresiunea pubertății, mecanismele de control se stabilesc pe noi coordonate, permițând achiziționarea unui model secretor de tip adult al sistemului hipotalamus-hipofiză-gonadă, care se corelează cu următoarele fenomene :

- reducerea continuă a eficienței mecanismului inhibitor intrinsec din sistemul nervos central ;
- înlocuirea pulsațiilor nocturne de Gn-RH cu model de tip adult cu pulsații de Gn-RH la interval de 90 de minute urmate constant de pulsuri de LH ;
- dezvoltarea progresivă a caracterelor sexuale secundare ;
- debutul spermatogenezei la băieți ;
- stabilirea aproximativ la jumătatea programului derulării pubertății feminine a feedbackului pozitiv estrogenic ;
- declanșarea ovulațiilor la fete.

Dezvoltarea pubertară poate fi delimitată în stadii caracteristice pentru fiecare sex, care se succedă în mod fiziologic într-o ordine bine determinată, în limite cronologice largi. La fete se consideră repere de stadializare dezvoltarea sânilor – telarha – și gradul de dezvoltare a pilozității pubiene (figurile 69-70). Evoluția pubertară a băieților se apreciază în raport cu dezvoltarea organelor genitale și a pilozității pubiene (figura 71).

În tabelele următoare sunt prezentate stadiile dezvoltării pubertare la cele două sexe și limitele cronologice corespunzătoare pe baza unor date obținute într-un studiu practicat în Anglia, raportate la studiul de referință publicat anterior de Marshall și Tanner (1969, tabelele 53-56).

Tabelul 53. Stadiile dezvoltării sânilor la fete (se definesc cu indicativ B I-V sau M I-V)

Stadiu	Dezvoltare pubertară	Vârsta (m \pm DS) Anglia	Vârsta medie (limite) Marshall și Tanner, 1969
M-I	Stadiu prepubertar. Numai mamelonul este proeminent		
M-II	Stadiu de mugure mamar în care țesutul mamar și mamelonul formează un mic relief, lărgirea diametrului areolei	10,9 \pm 1,2	11,2 9-13
M-III	Creșterea în continuare a mugurelui mamar, care formează împreună cu areola un relief de sân în miniatură	12,2 \pm 1,2	12,2 10-14
M-IV	Areola și mamelonul formează un al doilea relief, în formă de sticlă de ceas, deasupra țesutului mamar care este și mai dezvoltat	13,2 \pm 1	13,1 10,8-15,3
M-V	Stadiul matur : areola se retrage în conturul general al sânelui	14 \pm 1,2	15,3 11,9-18,7

Tabelul 54. Stadiile dezvoltării pilozității pubiene la fete (pubarha)

Stadiu	Dezvoltare pubertară	Vârsta (m \pm DS) Anglia	Vârsta medie (limite) Marshall și Tanner, 1969
P-I	Prepubertar – velus în zona pubiană		
P-II	Fir rare, pigmentate, drepte sau puțin ondulate ce apar la nivelul labiilor mari	10,4 \pm 1,2	11,7 9,3-14,1
P-III	Fir mai dese, considerabil mai pigmentate și mai ondulate care se extind spre pubis	12,2 \pm 1,2	12,4 10,2-14,6
P-IV	Păr de tip adult dar care acoperă o arie mai redusă decât la cei mai mulți adulți. Nu există extindere până la nivelul feței interne a coapselor	13 \pm 1,1	13 11-15
P-V	Păr de tip adult ca aspect și distribuit sub forma unui triunghi cu baza deasupra pubisului (distribuție feminină tipică)	14 \pm 1,2	14,4 12,2-16,7

Rata maximă de creștere se situează la aproximativ 12 ani.

Menarha (prima menstruație) survine des între 11 și 13 ani, contemporan cu stadiul III de dezvoltare pubertară.

Tabelul 55. Stadiile dezvoltării organelor genitale la băieți

Stadiu	Dezvoltare pubertară	Vârsta (m ± DS) Anglia	Vârsta medie (limite) Marshall și Tanner, 1969
G-I	Prepubertar. Scrotul și penisul au aproape aceleași dimensiuni ca și la copil		
G-II	Mărirea volumului testiculelor care ajung la diamtrul de 2 cm. Mărirea scrotului și schimbarea texturii acestuia – devine ușor ridat	11,2 ± 1,2	11,6 9,5-13,8
G-III	Creșterea penisului mai ales în lungime, dar și în grosime. Creșterea volumului testiculelor, al căror diametru depășește 3 cm, și a scrotului	12,9 ± 1,2	12,9 10-14,9
G-IV	Creșterea în continuare a penisului în lungime și grosime, formarea glandului. Testiculele depășesc 4 cm diametrul maxim, iar scrotul crește, se ridează și se pigmentează mai intens	13,8 ± 1,2	13,8 11,7-15,8
G-V	Aspect genital de tip adult. Diametrul maxim al testiculelor depășește 5 cm	14,7 ± 1,1	14,9

Tabelul 56. Stadiile dezvoltării pilozității pubiene la băieți

Stadiu	Dezvoltare pubertară	Vârsta (m ± DS)	Vârsta medie (limite) Marshall și Tanner, 1969
P-I	Prepubertar (velus pubian)		
P-II	Păr rar, slab pigmentat, drept sau ușor ondulat, dispus în special la baza penisului	12,2 ± 1,5	13,4
P-III	Părul este considerabil mai des, mai ondulat și mai gros și se dispune până la nivelul pubisului	13,5 ± 1,2	14,4 12-16
P-IV	Păr cu caracter de tip adult, dar extins pe o arie mai restrânsă. Nu ajunge la fața internă a coapselor	14,2 ± 1,1	15,2 13-17,3
P-V	Păr de tip adult, distribuit în triunghi invers. Se extinde până la fața internă a coapselor, dar nu se extinde deasupra bazei triunghiului spre linia albă	14,9 ± 1	16
P-VI-VII	Pilozitatea se extinde deasupra pe linia albă spre ombilic	16-18	

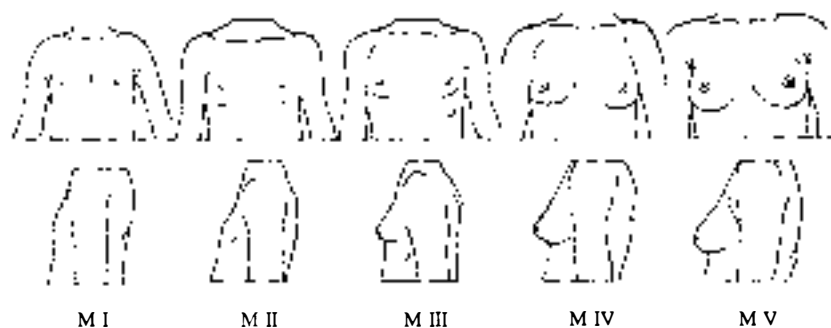


Figura 69. Stadiile dezvoltării glandelor mamare în timpul pubertății, după Tanner (reprodus din Besser și Thorner, 1994)



Figura 70. Stadiile dezvoltării pilozității pubiene la fete în timpul pubertății, după Tanner (reprodus din Besser și Thorner, 1994)

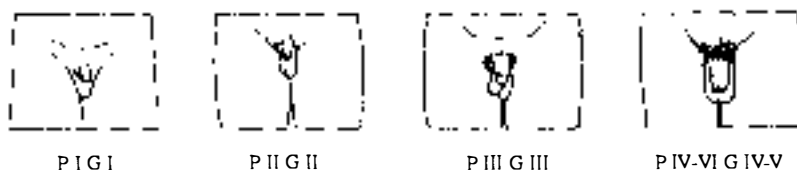


Figura 71. Stadiile dezvoltării genitale și a pilozității la băieți în timpul pubertății, după Tanner (reprodus din Besser și Thorner, 1994)

Pubertatea precoce

Pubertatea precoce definește apariția oricărui semn de maturare sexuală la o vârstă mai mică decât 2 DS față de medie, adică sub 8 ani la fete și sub 9 ani la băieți.

Clasificare

În clasificarea pubertății precoce, elementul esențial este reprezentat de reactivitatea sistemului hipotalamo-hipofizar. Clasificarea uzuală delimitează (tabelul 57) :

1. *Pubertatea precoce adevărată, Gn-RH-dependentă* : maturarea sexuală rezultă din activarea prematură a generatorului de pulsații de Gn-RH de la nivelul hipotalamusului, activarea prematură a sistemului fiziologic de declanșare a pubertății.
Pubertatea precoce adevărată este întotdeauna izosexuală (programul de sexualizare se derulează în consens cu sexul genetic și gonadic al subiectului).

2. *Falsa pubertate precoce, gonadotrofin (Gn-RH)-independentă (pseudopubertatea precoce)* : maturația sexuală nu se realizează prin activarea axului hipotamus-hipofiză-gonadă, ci este determinată fie de steroizi proveniți prin alte mecanisme – o activare independentă a gonadei –, fie de steroizi sexuali de proveniență extragonadală.

Pseudopubertatea precoce poate fi :

- a) izosexuală, derulată în sensul sexului genetic și gonadic al subiectului ;
- b) heterosexuale, în sensul că pubertatea produce sexualizarea subiectului în sens opus sexului său genetic (feminizare la băieți, masculinizare la fete).

Independent de etiologia sa, pubertatea precoce determină două complicații redutabile : avansul statural și de vârstă osoasă, care compromite talia finală prin fuziunea precoce a cartilajelor de creștere și perturbări emoționale rezultate din dezvoltarea caracterelor sexuale în absența unei maturizări somatice și intelectuale adecvate.

Anamneza cazurilor trebuie să fie foarte detaliată, incluzând medicația eventuală (atenție la anabolizante de sinteză administrate copiilor).

Pentru pubertățile precoce izosexuale poate fi utilizat algoritmul de diagnostic prezentat în figura 72. Investigația-cheie este determinarea FSH și LH și testul la Gn-RH (gonadorelin – 100 μ g/test sau nafarelin 100 μ g/test). Dacă valorile FSH și LH sunt în domeniul pubertății normale, cu răspuns pozitiv la Gn-RH, este pubertate precoce adevărată, gonadotrofin-dependentă, și se caută etiologia prin metode imagistice. Dacă valorile FSH și LH sunt scăzute, este pseudopubertate precoce, gonadotrofin-independentă, și se investighează etiologia.

La fete se pot aprecia ecografic : lungimea uterului, raportul corp uterin/cervix, volumul ovarian, prezența liniei albe intrauterine, care semnifică dezvoltarea endometriului.

La băieți se pot aprecia ecografic dimensiunile și volumul testicular.

Tabelul 57. Cauzele pubertății precoce

Forma	Cauză	Fiziopatologie
Adevărată	Idiopatică	Neelucidată, activarea precoce este mai frecventă la fete
	Tumori ale hipotamusului	Anumite tumori – hamartomele – se comportă ca generatori pulsati de LH-RH, altele pot determina activarea precoce a centrului secretor LH-RH prin iritație locală
	Traumatisme. Maladii inflamatorii. de dezvoltare ale hipotamusului, iradiere	Iritație locală
	Secundară hipotiroidiei congenitale netratate	„Prin suprapunere hormonală”
	Secundară absenței tratamentului sau tratamentului tardiv al sindromului adreno-genital congenital	Androgenii de origine suprarenală produc stimularea maturării vârstei osoase. Pubertatea se corelează cu vârsta osoasă, care ajunge să corespundă vârstei de declanșare a pubertății înainte de atingerea vârstei cronologice adecvate

Falsa pubertate precoce		
Izosexuală	Feminizare la fete	
	Sindromul Mc Cune Albright	Asociază displazie osoasă, pete „cafea cu lapte” și pubertate precoce. Se incriminează o anomalie a receptorului de gonadotrofine de la nivelul gonadei, care reacționează la nivele reduse de gonadotrofine
	Chiști ovarieni secretanți de estrogeni	Neoplazii benigne cu incidență rară < 5 %
	Tumori benigne și maligne (cu celule tecale sau granuloase), secretante de estrogeni la nivelul ovarului sau suprarenalei	Producție de estrogeni independentă de LH-RH
	Iatrogenă	Expunere accidentală la estrogeni
Izosexuală	Masculinizare la băieți	
	Sindrom adreno-genital congenital netratat C-21-hidroxilază C-11-hidroxilază	Caracterele masculine sunt induse de androgeni de origine suprarenală. Se dezvoltă caracterele sexuale secundare masculine, dar testiculele rămân nefuncționale, din cauza inhibiției de către androgeni a axului gonadotrop
	Sindromul Mc Cune Albright	Mutație a genei care codifică subunitatea α a proteinei Gs
	Testotoxicza familială denumită și pubertate precoce masculină familială	Anomalie genetic determinată a receptorului de LH, de pe celulele Leydig, mutație activantă a receptorului, tradusă prin creșterea producției de cAMP datorită unei activități crescute a subunității α a proteinei Gs (au fost descrise 11 mutații activante punctiforme ale codului genetic al receptorului de LH)
	Tumori secretante de gonadotrofină corionică (HCG)	Din SNC, hepatoame, teratoame sau coriocarcinoame. HCG are acțiune similară cu LH, inducând secreția de steroizi la nivelul celulelor Leydig
	Tumori secretante de androgeni la nivel suprarenal sau testicular	Producție autonomă de androgeni care inhibă hipotamusul gonadotrop
Heterosexuală	Virilizare la fete	
	Sindromul adreno-genital congenital C-21, C-11-hidroxilază	Caracterele sexuale masculine se dezvoltă din cauza androgenilor suprarenali în formele netratate sau incorect tratate

	Tumori suprarenale sau ovariene (arenoblastoame) secretante de androgeni	
	Iatrogenă	Expunere la androgeni
	Feminizare la băieți	
	Tumori suprarenale sau testiculare secretante de estrogeni	
	Iatrogenă	Expunere la estrogeni

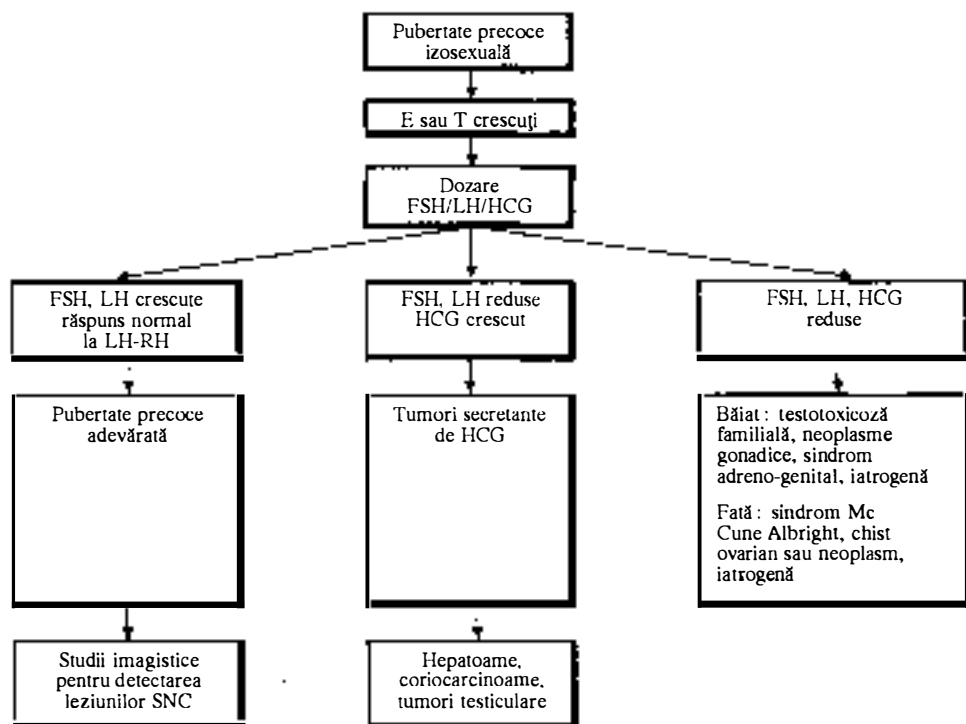


Figura 72. Algoritmul de diagnostic al unei pubertăți precoce

Tratament

Tratamentul pubertății precoce are în vedere următoarele obiective :

- detectarea și terapia leziunilor responsabile ;
- oprirea maturizării sexuale precoce pentru prevenirea maturizării scheletice și compromiterea înălțimii (taliei) finale ;
- prevenirea tulburărilor emoționale ;
- reducerea riscului de abuz sexual și sarcină la fete ;
- diminuarea riscului de cancer de sân asociat cu pubertatea precoce la fete.

În cazurile în care pubertatea precoce adevărată este rezultatul unei leziuni care nu poate fi direct abordată sau în formele idiopatice, terapia ideală este reprezentată de analogii agonști de Gn-RH care, administrați continuu și în doze mari (injecții intramusculare, implante), determină fenomenul de „reglare joasă” a receptorilor de pe celulele hipofizare secretante de gonadotropi, respectiv de internalizare cu absența revenirii la suprafață a structurilor receptoare. Acest fenomen determină inhibarea completă a secreției de gonadotrofine, oprirea progresiunii pubertății și involuția caracterelor sexuale secundare. Hamartomul hipotalamic poate regresa sub tratament cu agonști de Gn-RH în administrare continuă. Se administrează în doze de 3,75 mg/la un interval de exact 28 de zile (la copiii sub 20 kg se administrează jumătate din această doză).

O altă soluție, care însă nu ameliorează semnificativ prognosticul de creștere, este administrarea de doze mari de progestative de sinteză de tipul acetatului de medroxiprogesteron sau ciproteron, care au calitatea de a inhiba secreția de gonadotropi și de a reduce răspunsul gonadal la gonadotrofine (medroxiprogesteron acetat 30 mg/zi). În pubertatea precoce familială gonadotropin-independentă la băieți se poate administra ketoconazolul – 600 mg/zi, care blochează secreția androgenică suprarenală și gonadală sau acetatul de ciproteron 2-3,6 mg/kg corp/zi, care blochează receptorul androgenic.

Monitorizarea tratamentului se face prin: determinarea ratei (velocității) de creștere care trebuie să se reducă, determinarea nivelului steroizilor sexuali și observarea involuției caracterelor sexuale. Prognosticul taliei finale este mai bun la fete.

Tabelul 58. *Preparate utilizabile în tratamentul pubertății precoce*

Analogii agonști de LH-RH reduc nivelul gonadotrofinelor prin expunerea prelungită și continuă a hipofizei la LH-RH, determinând reglarea joasă a receptorilor de LH-RH:

- Triptorelin 3,75 mg la o greutate de peste 20 kg și jumătate din doză înainte de această greutate.
- Leuprolid acetat (Lupron): 11,25 mg la 3 luni are de asemenea o eficacitate probată.
- Nafarelin acetat (de 200 ori mai puternic decât triptorelinul) se administrează intranasal sub formă de spray 1.600-1.800 mcg pe zi și este terapie de a doua intenție, pentru cei care au sensibilitate la triptorelin sau nu tolerează injectările.
- Recent s-a demonstrat (studii de fază III) eficacitatea implantelor subdermale de 50 mg histrelin – analog agonist de Gn-RH.
- În prima perioadă de tratament, pentru evitarea fenomenului de *flare-up* se poate administra cyproteron acetat 50 mg/m² în primele 4-6 săptămâni de tratament.

După prima administrare, fetele pot avea o hemoragie de privare estrogenică.

În timpul tratamentului se determină (Kaplowitz, 2006):

- rata de creștere la 4-6 luni;
- nivelul steroizilor sexuali;
- involuția caracterelor sexuale.

Unii subiecți pot dezvolta hipersensibilitate la analogii de Gn-RH.

Pubertatea întârziată

Se definește ca absența caracterelor sexuale secundare până la vârsta de 16 ani sau lipsa dezvoltării pubertare până la limita de $+ 2DS$ față de vârsta la care se declanșează în mod normal pubertatea la populația considerată.

Etiologie

În etiologia acestei disfuncții se includ toate cazurile de hipogonadism prepubertar, hipo- și hipergonadotrop menționate în cadrul capitolelor respective (tabelul 59).

Pubertatea întârziată constituțională, familială, este genetic determinată și apare mai frecvent la băieți. Este un diagnostic „de excludere” bazat pe eliminarea cauzelor organice cunoscute și prezența cazurilor similare în familie.

Un element orientativ pentru diagnostic, facil de obținut, este determinarea vârstei osoase.

În cazul în care vârsta osoasă este întârziată, prin raportare la cea cronologică, este probabilă o pubertate întârziată constituțională.

În situația în care vârsta osoasă corespunde vârstei la care în mod normal trebuie să apară pubertatea, dar nu debutează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, o cauză organică este foarte probabilă.

În aceste condiții se aplică algoritmul de explorare a unui hipogonadism, după modelele prezentate anterior.

Tratament

Tratamentul pubertății întârziate familiale este necesar, chiar dacă prin natura diagnosticului se anticipează că sexualizarea urmează să se producă în perspectivă, pentru a se preveni tulburările emoționale care pot apărea datorită absenței dezvoltării caracterelor sexuale. Se aplică tratament cu androgeni la băieți sau estrogeni și progesteron la fete. Pubertatea întârziată constituie un risc pentru dezvoltarea ulterioară a osteoporozei, ceea ce justifică suplimentar instituirea terapiei. Tratamentul poate fi întrerupt ulterior, pentru a permite activarea propriului ax hipotalamus-hipofiză-gonadă.

Tabelul 59. Cauzele pubertății întârziate

Pubertatea întârziată constituțională, familială – întârzierea constituțională a creșterii și dezvoltării pubertare este cauza cea mai frecventă
Hipogonadisme hipogonadotrope :
– congenitale :
– deficitul de Gn-RH izolat sau asociat cu anosmie ;
– sindromul Prader-Willi ;
– sindromul Lawrence-Moon și Bardet-Biedl ;
– panhipopituitarism ;
– boli cronice din copilărie, talasemia ;
– hipotiroidie ;
– anorexia nervoasă, deficit ponderal sever ;
– exercițiu fizic intens.

Hipogonadisme hipergonadotrope :

- subiecți cu fenotip masculin :
 - disgenezii gonadice ;
 - anorhidia.
- subiecți cu fenotip feminin :
 - disgenezii gonadice cu cariotip 45X ;
 - disgenezii gonadice pure cu cariotip XX sau XY.

Menopauza

Cristina Cristea, Voichița Mogoș, Carmen Vulpoi

În sens strict, termenul *menopauză* definește oprirea permanentă a menstruației, ca urmare a pierderii activității foliculare ovariene (OMS, 1996). Definiția este retrospectivă, fiind bazată pe o perioadă de 12 luni consecutive de amenoree, fără cauze fiziologice sau patologice evidente.

Vârsta la care survine menopauza prezintă variații rasiale, situându-se sub 45 de ani la rasa galbenă și în jurul vârstei de 50 de ani la cea albă, la care vârsta medie este de 50-51 de ani, cu limite între 42 și 60 de ani. Pentru același grup etnic, vârsta la care survine menopauza nu pare dependentă de vârsta menarhăi, paritate, greutate, înălțime sau condiții socioeconomice. Fumatul se asociază constant cu reducerea vârstei de apariție a menopauzei (cu 1-2 ani).

Menopauza precoce (~ 2DS în raport cu vârsta populației de referință) apare sub 40 de ani și este determinată de condiții patologice : anomalii cromozomiale, ovariectomie, iradiere, autoimunitate, capital folicular redus.

Menopauza este întotdeauna precedată de o perioadă variabilă – *premenopauza*, în care survine un declin progresiv al răspunsului ovarian la gonadotrofine, cu fiziopatologie și traducere clinică specifică.

Perimenopauza include perioada în care apar simptome neurovegetative tipice, înaintea intervalului de un an de amenoree, și se prelungește până la un an după ultima menstruație.

Ovarul din perioada menopauzală se caracterizează prin reducerea drastică a volumului și dimensiunilor zonei corticale datorită dispariției foliculilor. Stroma devine hiperplastică. Celulele hilului ovarian, care secretă androgeni, se pot hiperplazia, determinând sindroame de virilizare.

Tabelul 60. *Stadiile vieții reproductive*

Stadii	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	+ 1	+ 2
Terminologie	Reproductivă			Tranziția la menopauză		Postmenopauză	
	timpurie	vârf	târzie	timpurie	târzie	timpurie	târzie
				Perimenopauză			
Durata stadiului	variabile			variabile		1 an	4 ani
Ciclu menstrual	Variabil/ regulat	regulat		Lungime variabilă a ciclului (> 7 zile ≠ de normal)	≥ 2 cicluri sărite și un interval de amenoree	A x 12 luni	absent
Endocrin	FSH normal		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH

Sursa : după Soules, *Fertil Steril*, 2001, 76, p. 874.

Fizlopatologia menopauzei

Momentul declinului funcției sexuale feminine este probabil înscris în programul genetic determinat al funcției nucleului suprachiasmatic, unde s-ar situa declanșatorul proceselor de autodistrugere a organismului sau dezactivarea mecanismelor de protecție a acestuia. Insuficiența sistemelor centrale cu medicație dopaminergică, ce se instalează contemporan cu declinul unor funcții vitale, ar putea fi de asemenea implicate.

În *premenopauză* există un capital folicular redus, din ce în ce mai puțin receptiv la stimularea gonadotropă, ceea ce determină reducerea producției de progesteron și de inhibină B și creșterea compensatorie importantă a FSH (> 50 UI/l) și apoi a LH (> 30 UI/l). Maturarea foliculară este insuficientă pentru a permite cascada de evenimente care declanșează ovulația, dar există o importantă cohortă de foliculi secretanți de estrogeni cu hiperestrogenie. Ciclurile anovulatorii se asociază cu faza luteală scurtă, deficit de progesteron și tahimenoree (intervale reduse între menstruații). Expunerea susținută a endometrului la estrogeni, fără intervenția progesteronului, determină hiperplazie de endometru cu sângerări neregulate. Premenopauza se asociază, de asemenea, cu o incidență crescută a fibromatozei uterine și risc de agravare a mastozei.

Instalarea *menopauzei* implică absența răspunsului folicular (număr critic de aproximativ 1.000 de foliculi), deficit estrogenic marcat (estradiol < 40 ng/l), cu creșterea în continuare a concentrației de gonadotropi (nivel maxim la 2 ani după menopauză). Femeia conservă un capital estrogenic redus provenit din conversia periferică la nivelul țesutului adipos a androgenilor secretați de suprarenală (principalul estrogen circulant este estrona). Femeile cu volum redus de țesut adipos prezintă un deficit estrogenic și un risc de osteoporoză mai mare decât femeile supraponderale, care au mai mulți estrogeni de conversie, dar, în consecință, un risc mai mare de a dezvolta neoplazii benigne sau maligne dependente de estrogeni (carcinom de endometru, ce se manifestă în special în postmenopauză).

Deficitul estrogenic antrenează :

- creșterea producției cerebrale de noradrenalină, care alături de intervenția neurotransmițătorilor (dopamină, serotonină) și a neuromodulatorilor (opioizi), par a fi implicați în creșterea temperaturii bazale, prin acțiune asupra centrului termic din hipotalamus, explicând parțial tulburările vasomotorii (prag de sudorație mai scăzut la femeile la menopauză, cu o îngustare a zonei termoneutre) ;
- creșterea colesterolului total prin fracțiunea LDL, corelându-se cu nivelul crescut al FSH ;
- creșterea exponențială a ratei de pierdere osoasă la 3-6 % pe an (în perioada reproductivă fiind de 0,5-1 % pe an), astfel încât, în următorii 10 ani după menopauză, femeile pierd 15 % din masa osoasă (pierdere accentuată de fumat, ingestia de alcool, absența exercițiului fizic, deficitul de vitamină D și de calciu din dietă).

Manifestările clinice ale menopauzei

Premenopauza, denumită și perimenopauză, este dominată de manifestările deficitului de progesteron și ale excesului estrogenic relativ sau absolut : tahimenoree, bradimenoree asociată cu menoragii, mastodinii premenstruale generatoare de anxietate, variații ponderale, iritabilitate, rare bufeuri. Se asociază frecvent modificări de dispoziție, tendință la agresivitate, reducerea capacității de concentrare, a atenției. Rareori menstrele dispar brusc, fără simptome premonitorii.

Menopauza instalată se asociază cu un cortegiu de simptome caracteristice.

- *bufeurile de căldură* apar la 75 % dintre femeile după menopauză. Sunt mai frecvente când temperatura mediului este crescută, durează 15-20 de minute și se manifestă predominant nocturn, asociindu-se cu insomnii. Încep uneori printr-o senzație de presiune intracraniană, urmată de un val de căldură care inundă fața, toracele și gâtul, după care se răspândește în tot organismul. Se asociază cu palpitații, cefalee, congestie facială. Se termină prin transpirații care reduc temperatura corpului cu 0,2 °C ;
- *transpirații nocturne* independente de bufeurile de căldură ;
- *atrofia tractusului genital* și a celui urinar inferior, determinată de carența estrogenică, se manifestă prin subțierea epiteliului vaginal, reducerea secreției locale de mucus, deficit de lubrifiere vaginală în cursul actului sexual. Se instalează vaginita atrofică cu parestezii locale și dispareunie. Epiteliul vezical se atrofiază progresiv, cistitele survin frecvent, iar incontinența urinară de efort poate deveni la femeile vârstnice o complicație invalidantă ;
- *pilozitatea sexual-dependentă*, pubiană, se reduce, în schimb poate apărea hirsutismul. Conținutul de apă al pielii și sinteza de elastină se reduc, favorizând îmbătrânirea acesteia ;
- *variațiile ponderale* sunt progresive, având ca factori predictivi excesul ponderal preexistent, antecedentele familiale și diminuarea activității fizice. Apare însă și o redistribuire a țesutului adipos, cu creșterea masei grase abdominale viscerale ;
- *simptomele generale* sunt polimorfe și nesistematizate : astenie, cefalee, amețeli, artralгии, mialгии ;

- *modificările psihoafective* sunt pregnante : insomnii, anxietate, iritabilitate, depresie, nevroze, fobii. Aceste tulburări au un determinism plurifactorial : conștientizarea dispariției potențialului reproductiv și îmbătrânirii, plecarea copiilor, declin în carieră, dificultăți în relațiile cu partenerul, afecțiuni cronice.

Simptomele de disconfort asociate menopauzei sunt variabil resimțite de femei din diferite areale geografice. Aceste simptome nu reprezintă o experiență universal valabilă, ci afectează doar anumite grupuri de femei, asupra cărora trebuie să se focalizeze atenția practicienilor pentru o intervenție eficientă.

Creșterea *incidenței afecțiunilor cardiovasculare* la menopauză sugerează logic rolul carenței estrogenice, fiziopatologia fiind însă plurifactorială (implicând atât perturbări metabolice, cât și intervenția unor factori vasculari), dovedită cu certitudine doar pe modele experimentale (prezența receptorilor estrogenici în peretele vascular + echipament enzimatic vascular, ce transformă estradiolul → estronă, androgeni → estrogeni + efect vasodilatator direct endoteliu-dependent și NO mediat al estrogenilor).

Degradarea funcțiilor cognitive la femei după instalarea menopauzei (tulburări mnezice, scăderea performanțelor verbale și a raționamentului abstract), demonstrată epidemiologic și experimental, dovedește implicarea deficitului estrogenic ca factor favorizant în maladia Alzheimer.

Osteoporoza postmenopauzală reprezintă o problemă publică de sănătate care, prin prisma studiilor demografice ce relevă continua creștere a speranței de viață, are tendința să se amplifice pretutindeni în lume (vezi capitolul „Metabolismul osos. Osteoporoza”).

Tratamentul menopauzei

Instalarea menopauzei trebuie să constituie un moment privilegiat pentru sensibilizarea femeii în legătură cu regulile unui regim igienico-dietetic adecvat.

Motivele pentru care femeia se prezintă la un consult sunt cel mai adesea reprezentate de :

- simptomatologia zgomotoasă ;
- frica de posibilele complicații ale menopauzei (în special de osteoporoză) ;
- dorința de menținere a „tinereții”, dar și frica de terapia hormonală.

Strategia de tratament include :

1. Activitatea fizică adecvată (30-40 min./zi de mers rapid sau exerciții fizice specifice).
2. Regimul alimentar echilibrat, cu aport zilnic de 1.200-1.500 mg calciu (produse lactate) + 800 UI vitamina D/zi.
3. Evitarea/întreruperea fumatului.
4. Tratamentul medicamentos ce poate fi :
 - simptomatic (nonhormonal sau hormonal) ;
 - substitutiv ;
 - al complicațiilor.

Tratamentul hormonal la menopauză vizează substituția estrogenică, în timp ce aportul de progesteron are ca obiectiv esențial protecția endometrială de hiperplazie/cancer. Substituția presupune administrarea de estrogeni naturali sub diferite forme, asociată secvențial sau combinată cu progesteron natural sau progestative de sinteză cu care se realizează cicluri.

Estrogenii naturali sunt reprezentați de estrogeni de semisinteză conjugați (estrogeni conjugați equini), esteri de estradiol (estradiol valerat), esteri de estronă (piperazin estronă sulfat), estradiol micronizat, 17 β -estradiol, cu administrare orală, sisteme de eliberare transdermică, geluri, creme, implante sau pe cale nazală. Introducerea căilor non-orale permite evitarea catabolismului digestiv și efectul primului pasaj hepatic, contribuind la ameliorarea toleranței metabolice a acestora.

Asocierea de *progestative* la estrogeni în tratamentul tulburărilor asociate menopauzei reduce efectele protectoare exercitate de estrogeni, dar este absolut necesară pentru a evita expunerea receptorilor genitali la acțiunea exclusivă a estrogenilor. Preparatele disponibile conțin progesteron natural micronizat, izomeri ai progesteronului cu didrogesteron, derivați de pregnani și nor-pregnani, derivați de estrani și se pot administra oral, transdermic sau nazal.

Eficacitatea terapiei a fost demonstrată în :

- corectarea simptomelor neurovegetative ;
- prevenția atrofiei vaginale ;
- prevenția pierderii de masă osoasă și scăderea riscului de fractură (șold, coloană vertebrală) ;
- diminuarea riscului de cancer de colon.

Efectele nedorite ale terapiei cu estrogeni :

- amplifică riscul de cancer endometrial (dar incidența generală a acestei forme este foarte redusă) ;
- cresc ușor riscul dezvoltării cancerului de sân (la mai mult de 5 ani de tratament), fapt care trebuie luat în considerație în special la femeile care au deja un risc crescut prin antecedente familiale de cancer de sân și nuliparitate ; nu s-a demonstrat un comportament mai agresiv al cancerelor de sân estrogen-dependente ;
- cresc riscul de accident tromboembolic (2-3 ori, maxim în primul an de tratament) ;
- cresc riscul de apariție a litiazei biliare, dar acest fenomen nu amplifică rata de mortalitate generală a femeilor.

Efectele pozitive și riscurile terapiei cu estrogeni în postmenopauză trebuie apreciate în raport cu terenul individual și prezentate femeii, pentru a se asigura un consimțământ avizat asupra terapiei.

Instituirea tratamentului hormonal presupune obligatoriu :

- cercetarea prezenței contraindicațiilor sau a factorilor de risc ;
- determinarea TA, IMC ;
- examen clinic al glandelor mamare ;
- mamografie, eventual ecografie mamară ;
- examen clinic și ecografic genital pentru decelarea fibromatozei uterine ;
- frotiu citodiagnostic ;
- investigații metabolice (hiperglicemie provocată, profil lipidic și al coagulării) ;

- osteodensitometrie (BMD) în raport cu prezența factorilor de risc pentru osteoporoză. Investigațiile se repetă la 6 luni (metabolice) și anual (mamografie/ecografie mamară) +/- BMD la 2 ani.

Contraindicațiile absolute ale terapiei estrogenice la menopauză :

- refuz informat al pacientei ;
- neoplazie mamară/endometrială hormono-dependentă ;
- sângerare vaginală de etiologie neprecizată ;
- accidente tromboembolice în antecedente ;
- afecțiune hepatică activă/cronică ;
- melanom malign ;
- otoscleroză ;
- porfirie, lupus.

Contraindicațiile relative ale terapiei estrogenice (pentru tratamentul oral) la menopauză :

- diabet zaharat ;
- hipertrigliceridemie ;
- litiază biliară ;
- migrenă ;
- fibromatoză uterină simptomatică ;
- istoric de endometrioză ;
- mastopatii evolutive.

Efectele secundare imediate :

- ale tratamentului cu estrogeni : tensiunea mamară și sângerările genitale (mai frecvente după terapia secvențială) ; când sângerările genitale nu sunt sincronizate cu pauza de administrare din fiecare lună, se impune biopsia de endometru ;
- ale tratamentului cu progestative sunt : cefalee, creșterea ponderală, seboreea, retenția de lichide și tensiunea mamară.

Principii și scheme de tratament hormonal :

- în premenopauză, tratamentul vizează corectarea deficitului de progesteron prin administrare de progesteron natural micronizat per os (Utrogestan 100 mg/zi), didrogesteron (Duphaston 10-20 mg/zi), norethisteron (0,7-2,5 mg/zi), nomegestrol (Lutenyl 5-10 mg/zi) în ultimele 10-12 zile ale fiecărui ciclu. Atât timp cât administrarea de progestative determină menstruații, înseamnă că femeia mai prezintă resurse endogene de estrogeni. În situația în care nu se mai produc menstrre, este de presupus epuizarea funcției ovariene, instalarea menopauzei și se trece la terapia specifică cu estrogeni naturali și progestative, dacă nu există contraindicații majore și se asigură complianța femeii față de tratamentul hormonal ;
- preparatele care conțin exclusiv estrogeni pot fi administrate doar femeilor histerectomizate ;
- la femeile cu uter prezent, preparatele care conțin estrogeni se asociază întotdeauna cu un progestativ care se administrează în ultimele 10-12 zile din cele 28 în care se administrează estrogenii ;

- tratamentul secvențial (cu menstrre) : continuu (28 zile) sau discontinuu (21 zile), asociază unei perioade estrogenice pure una estroprogestativă, după care apare sângerarea de deprivare ;
- tratamentul continuu (fără menstrre) presupune administrarea continuă de estroprogestative ;
- pentru terapia tulburărilor trofice genito-urinare, există creme și ovule vaginale cu estradiol, esteri de estradiol sau estrogeni conjugați. Absorbția foarte bună prin mucoasa vaginală face ca estrogenii administrați pe această cale să realizeze, în funcție de doza administrată, concentrații eficiente în plasmă.

Preparate accesibile în România

Preparate orale	Estrogeni	Estrofem	17 β -estradiol	2 mg 1 mg
		Premarin	Estrogeni conjugați	0,625 mg 1,25 mg
	Progestative	Utrogestan	Progesteron natural	100 mg
		Duphaston	Didrogesteron	10 mg
		Lutenyl	Nomegestrol	5 mg
		Orgametril	Linestrenol	5 mg
	Combinat	Climen	Estradiol valerat	2 mg
			Ciproteron acetat	1 mg
		Klimodien	Estradiol	2 mg
			Dienogest	2 mg
		Activelle	Estradiol	1 mg
			Noretilsteron acetat	0,5 mg
Preparate transdermice/gel		Femoston conti	Estradiol	1 mg
		Femoston	Didrogesteron	5 mg
			Estradiol	2 mg
			Didrogesteron	10 mg
Implant		Estraderm TTS	Estradiol	2 mg, 4 mg
		Oestrogel 0,06 %	Estradiol	2,5/5 mg regleta
		Climara	Estradiol	3,8 mg (50 ug/zi)
Intravaginal (cp/ovule)		Riselle	17 β -estradiol	25 mg
		Vagifem	17 β -estradiol	25 ug
		Ovestin	Estriol	0,5 mg/2 mg
		Colpotrophine	Promestrine	10 mg cp crema vaginală 1 %

Terapia simptomatică presupune ameliorarea bufeurilor vasomotorii. Veralipride (Agreal – antidopaminergic) 100 mg/zi, 20 zile (! hiperprolactinemie reversibilă), Clonidina (blocant α -adrenergic) 0,4 mg/zi, Abufene (β -alanina) 2-4 cp/zi, Klimaktopant 3-4 cp/zi, 3 luni, Klimadynon (*Cimicifuga racemosa*) 2 cp/zi, Venlafaxine (antidepresiv – inhibitor al recaptării de monoamine) pot reprezenta terapia alternativă pentru femeile care au contraindicații pentru terapia hormonală sau o consideră inacceptabilă din diferite rațiuni.

O serie de molecule ce posedă acțiuni de tip estrogenic sunt disponibile pentru corecția simptomelor în postmenopauză. Tibolonul (Livial – 2,5 mg/zi) are proprietăți de tip estrogenic, progestronic și androgenic; diminuează bufeurile, cefaleea, ameliorează insomnia, uscăciunea vaginală și crește libidoul.

Fitoestrogenii sunt substanțe de origine vegetală (soia, cereale, legume), cu structură fenolică heterociclică asemănătoare estrogenilor (isoflavone, lignani); se leagă de β receptorul estrogenic (afinitate mult mai mică) și exercită un efect agonist sau antagonist, în funcție de țesutul-țintă. Sunt utilizate ca suplimente alimentare.

Administrarea de DHEA-S (dehidroepiandrosteron), larg utilizat în SUA, fără a fi recomandat însă ca tratament, vizează în principal ameliorarea sexualității femeii în postmenopauză.

Tratamentul complicațiilor menopauzei are în vedere nu numai prevenția pierderii de masă osoasă, ci și terapia antiresorptivă și osteoformatoare cu Raloxifen, bisfosfonați (Alendronat, Risedronat, Ibadronat), stronțiu ranelat, parathormon (vezi tratamentul osteoporozei).

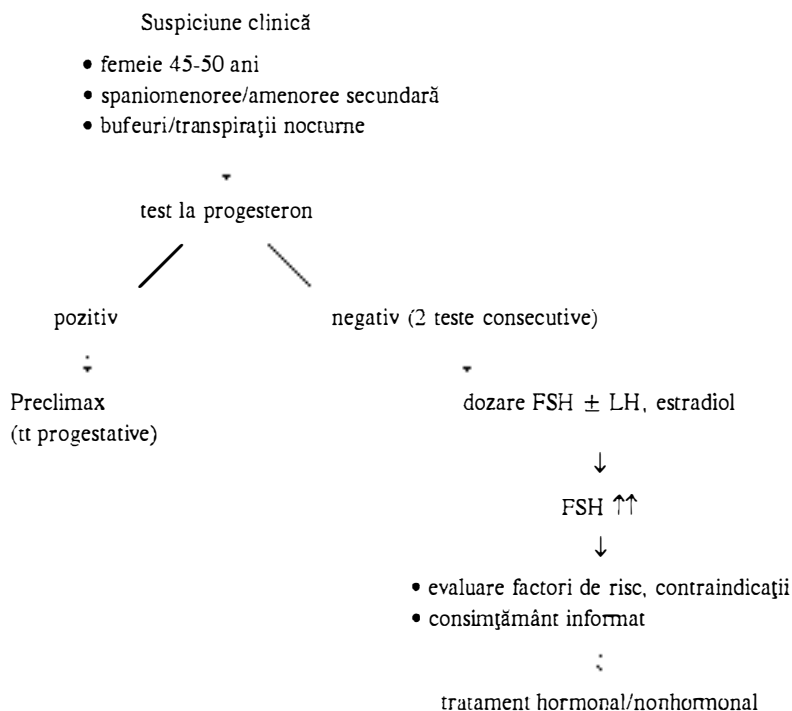


Figura 73. Algoritm de diagnostic

Infertilitatea

Maria Christina Ungureanu, Voichița Mogoș

Infertilitatea de cuplu se definește ca inabilitatea de procreare la un an de raporturi sexuale regulate, neprotejate. Fecundabilitatea se definește ca rata de concepție a unei populații pe o perioadă dată. Șansa unei sarcini spontane la un cuplu tânăr și sănătos de a concepe este de 20-25 % pe fiecare ciclu. Termenul infertilitate, anterior rezervat situațiilor de avort cu repetiție, l-a înlocuit pe acela de sterilitate, care are rezonanțe mai traumatizante pentru subiecți.

Infertilitatea poate fi primară, când în antecedentele subiectului nu există nici o concepție, sau secundară, când survine după ce fertilitatea a fost probată.

Din momentul în care se ia decizia de a avea un copil, 60% dintre cupluri concep în primele 6 luni, 80% în primul an și 90% în primele 18 luni. Fertilitatea femeilor este maximă între 21 și 25 de ani, se reduce progresiv până la 35-39 de ani, apoi se reduce exponențial. După 30 de ani, 10% dintre femei sunt deja infertile.

Epidemiologia infertilității

Se admite că 10-15% dintre cupluri sunt infertile. Responsabilitatea pentru infertilitate revine femeii în 40% dintre cazuri, bărbatului în 40% dintre cazuri, iar în 20% dintre cazuri ambii membri ai cuplului sunt implicați.

Infertilitatea afectează probabil mai multe cupluri din țările dezvoltate, unde decizia de a avea copii se ia tardiv. Sub aspectul etiologiei, spectrul de afecțiuni incriminate prezintă variabilitate în funcție de nivelul dezvoltării socioeconomice. În țările dezvoltate predomină ca etiologie anomaliile spermatogenezei și anovulația, iar în cele subdezvoltate etiologia inflamatorie, în relație directă cu marea frecvență a bolii pelvine inflamatorii la femei și afectarea tractului genital prin boli transmise sexual.

Factorii responsabili de infertilitatea de cuplu sunt prezentați în tabelul 61.

Tabelul 61. Cauze ale infertilității de cuplu

Factor responsabil	%
Disfuncții ovulatorii	25-45
Afectarea spermatogenezei	20-35
Obstrucții tubare	15-30
Endometrioza pelvină	10-50
Anomalii ale interacțiunii dintre spermatozoizi și mucusul cervical	5-15
Infertilitate masculină de cauză imunologică	5-15
Idiopatică	5-10

Explorarea unui cuplu infertil trebuie să precizeze motivația pentru procreare, antecedentele personale ale membrilor cuplurilor, pubertate, fertilitatea anterioară (eventual din alte căsătorii), afecțiuni ale aparatului reproductiv și generale, activitatea sexuală (frecvență, tehnici). Examenul clinic trebuie să cuprindă: starea de nutriție, gradul de dezvoltare a caracterelor sexuale secundare, starea organelor genitale și să precizeze

existența unor afecțiuni generale. Ulterior se efectuează spermograma care, dacă este normală, exclude responsabilitatea masculină și permite focalizarea atenției asupra celei feminine sau asupra interacțiunii dintre spermatozoizi și mucus (glera cervicală). În cazul în care spermograma este anormală, se investighează bărbatul.

În cazul în care partenerul refuză examinarea din diferite rațiuni, se efectuează testul postcoital.

Testul postcoital constă în examinarea mucusului cervical recoltat din profunzimea colului uterin în ziua ovulației probabile, la 6-8 ore după un contact sexual. În mod normal trebuie să se găsească între 5 și 20 de spermatozoizi, animați de mișcări viguroase și permanente, pe fiecare câmp microscopic.

Următoarele rezultate sunt posibile :

1. Absența spermatozoidelor în mucusul cervical. Se repetă testul, dându-se femeii mai multe detalii asupra acestuia, pentru a se evita erorile de tehnică. În cazul în care testul se dovedește negativ sau echivoc, se trece la efectuarea spermogramei, care permite investigarea directă a spermatogenezei.
2. Există spermatozoizi imobili pe câmp. În acest caz se investighează posibilitatea existenței la femeie a anticorpilor antispermatici sau a unor cauze de imobilitate a spermatozoidelor la bărbat.
3. Testul este pozitiv. Se investighează o eventuală anovulație cronică sau obstrucție tubară.

Infertilitatea masculină

Maria Christina Ungureanu

Infertilitatea masculină poate fi „secretorie”, prin anomalii ale spermatogenezei, sau „excretorie”, prin tulburări ale transportului spermatozoidelor prin tractusul genital. Se poate însoți de deficit de virilizare în momentul când dezordinile epiteliului germinativ se însoțesc și de disfuncții ale celulelor Leydig sau cu virilizare normală.

Cauze

Cauzele de infertilitate masculină sunt prezentate în tabelul 62.

Examen clinic

Examenul clinic al bărbatului infertil trebuie să precizeze :

- antecedentele personale privind derularea pubertății, prezența criptorhidiei și a herniei inghinale operate în copilărie, a orhitei urliene, a traumatismelor testiculare, calitatea dinamicii sexuale și frecvența raporturilor ;
- date clinice generale : calitatea dezvoltării caracterelor sexuale secundare ;
- aspectul organelor genitale externe, dimensiunile, consistența și sensibilitatea testiculelor (testiculele mici, dure, insensibile sunt evocatoare pentru disgeneziile gonadice sau orhite, iar volumul testicular normal este de obicei asociat cu anomalii ale ductelor spermatiche), prezența varicocelului.

Investigații de laborator

Investigațiile de laborator debutează cu spermograma. În cazul unor anomalii, se impun investigații hormonale, explorări neinvazive (ecografia) sau invazive (deferentografie, biopsia testiculară), în funcție de care se efectuează orientarea terapeutică și care se derulează după algoritmul prezentat în figura 74.

Tabelul 62. Cauze ale infertilității masculine

Infertilitate cu virilizare deficitară	Infertilitate cu virilizare normală
<i>Cauze hipotalamo-hipofizare</i>	
Deficit gonadotrop izolat și sindrom Kallmann Sindrom Prader-Willi Ataxie cerebeloasă Hipoplazie adrenală congenitală Mutații ale receptorului Gn-RH Mutații ale subunităților β ale FSH/LH Sindrom Cushing Hiperprolactinemie Hemocromatoză Panhipopituitarism	Deficit izolat de FSH Hiperplazie adrenală congenitală Administrare cronică de androgeni Înfometare, boli cronice
<i>Cauze testiculare</i>	
Defecte de dezvoltare și structură Mutații ale receptorului LH Sindrom Klinefelter Bărbați XX Anorhidie bilaterală	Aplazia celulelor germinale <i>Spermatogenic arrest</i> Microdeleții ale cromozomului Y Mutații ale receptorului FSH Criptorhidie Varicocel Sindromul cililor imobili
<i>Defecte câștigate</i>	
Orhită urliană Traumatisme testiculare Iradie Medicamente (spironolactonă, ketokonazol, ciclofosfamida) Toxine ambientale Autoimunitate Boli granulomatoase	Infecții cu Mycoplasma, Chlamydia Iradie, medicamente (sulfasalazina) Toxine ambientale Autoimunitate
<i>Defecte asociate cu afecțiuni sistemice</i>	
Insuficiență hepatică Insuficiență renală Anemie sickle HIV Afecțiuni autoimune (poliartrită reumatoidă, lupus, spondilită ankilopoietică)	Boli febrile Boala celiacă Boli neurologice (paraplegie)

Boli neurologice (distrofie miotonică, paraplegie, atrofie musculară spinobulbară)	
Rezistență la androgeni	
Cu virilizare absentă deficitară	Doar cu infertilitate
	Leziuni obstructive : fibroză chistică, aplazie congenitală a ductelor deferente, veziculelor seminale, vasectomie, hernie inghinală operată în copilărie, expunere la dietilstilbestrol

Tratament

Infertilitatea masculină determinată de deficitul de Gn-RH, gonadotrofine sau excesul de prolactină este singura formă perfect tratabilă. În funcție de etiologie, se aplică tratament cu Gn-RH în administrare pulsatilă, cu ajutorul unei pompe portabile, sau tratament cu gonadotrofină corionică (HCG cu acțiune LH-like) pentru stimularea producției endogene de testosteron, urmată de administrarea de gonadotrofină menopauzală (HMG cu acțiune FSH-like) sau FSH recombinant pentru inducerea spermatogenezei. Terapia cu gonadotropi are durată variabilă, între 6 și 18 luni, în funcție de calitatea spermatogenezei obținute, apreciată prin spermograme succesive.

Tulburările spermatogenezei datorate excesului de prolactină se tratează cu bromocriptină sau cabergolină.

Unele oligospermii cu FSH la limită se pot trata prin administrare de clomifen sau tamoxifen. Aceste substanțe au acțiune antiestrogenică și, prin blocarea receptorilor estrogenici de la nivelul hipotalamusului, pot declanșa secreția corectă de FSH/LH.

Cazurile cu FSH crescut, unul dintre testicule cu un volum mai mic de 15 ml și azoosau oligospermie sunt diagnosticate cu tulburare de spermatogeneză și sunt mai dificil de tratat – în principal printr-o metodă de reproducere asistată. Când nivelul FSH depășește de trei ori valoarea normală, se apreciază că spermatogeneza este ireversibil compromisă și cuplul este orientat către adopție sau inseminare cu spermă de la un donator necunoscut.

Cura varicocelului, prin ligatură chirurgicală sau embolizare, poate ameliora spermograma în caz de depistare a unui varicocel; tratamentul specific al infecțiilor genitale poate ameliora de asemenea parametrii spermatici și crește șansa unei sarcini.

Obstrucțiile vaselor deferente sunt tratabile prin anastomoză termino-terminală sau prin crearea unui „spermatocele”, o pungă situată în amonte de obstrucție în care se acumulează spermatozoizii, care pot fi ulterior recoltați prin puncționare și utilizați pentru inseminare; în ultimul timp se preferă recoltarea directă din epididim și folosirea fecundării in vitro.

În unele infertilități determinate de prezența autoanticorpilor antispermatozoizi, terapia cu prednison poate fi tentată, dar succesul tratamentului nu este probat pe loturi semnificative; se preferă, de asemenea, reproducerea asistată.

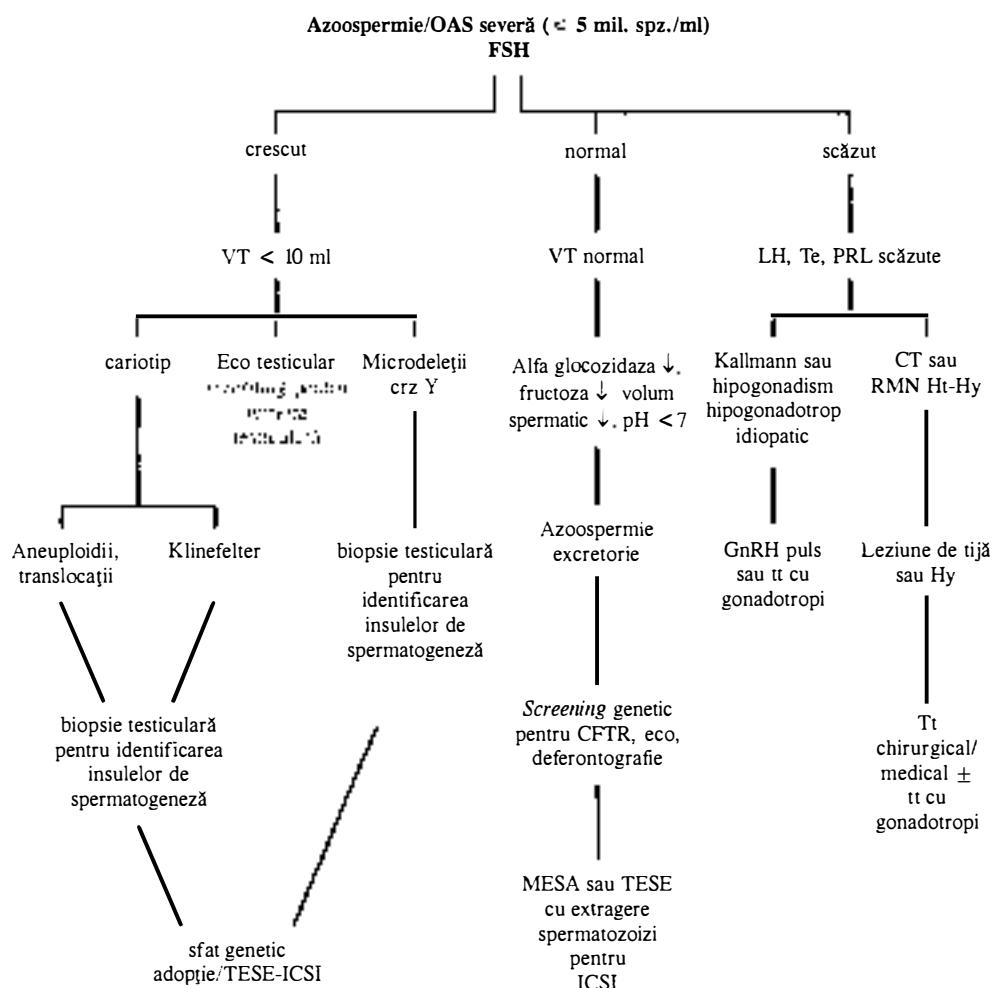


Figura 74. Algoritm de explorare a unei infertilități masculine (azoospermia)

Procrearea asistată medical (PAM) cuprinde înșămânțarea artificială și fecundarea in vitro cu transferul ulterior al oului fecundat în uter. Tehnicile cele mai folosite cuprind :

- *inseminarea intrauterină* – metoda cea mai folosită, datorită tehnicii relativ simple și a indicațiilor multiple : sexologice (hipospadias, impotență organică, ejaculare retrogradă), infertilitatea cervicală, oligospermia medie, autoconservarea spermei, autoimunizarea spermatozoizilor, sterilitatea inexplicabilă. Sincronizarea perfectă a înșămânțării cu ovulația reprezintă una dintre dificultățile tehnicii și condiționează în parte rezultatele ;
- *fecundarea in vitro și transferul embrionilor (FIV)* cuprinde : recrutarea și dezvoltarea mai multor foliculi (peste 8) și declanșarea ovulației – hiperstimulare ovariană (administrare de FSH recombinant sau hMG cu/fără superagoniști de Gn-RH și declanșarea ovulației cu hCG sau LH recombinant) – recoltarea și tratarea spermatozoizilor cu o oră înainte de punșionarea ovariană, punșionarea foliculilor maturi ecoghidată, fecundarea

in vitro în mediu artificial și urmărirea culturii timp de 48 ore cu transferul intrauterin al oului în stadiul de morulă (la 48-72 de ore) sau blastocist (Z5-Z6) ; sunt transferați 2-3 embrioni ; restul embrionilor obținuți sunt congelați. Indicațiile sunt sterilitatea tubară, sterilitatea inexplicabilă și anomaliiile marcate ale spermei : oligospermii, autoimunizări, azoospermii obstructive ;

- *fecundarea in vitro prin injecția intracitoplasmatică* a spermatozoizilor (FIV-ICSI) (*intracytoplasmatic sperm injection*) presupune, pe lângă tehnica FIV clasică, decoronizarea ovocitelor, selecționarea spermatozoizilor mobili, imobilizarea mecanică a spermatozoizilor, ruptura membranei ovocitare prin aspirare și, în final, injectarea unui spermatozoid în citoplasma ovocitului respectiv. Ulterior se urmărește in vitro segmentarea și dezvoltarea preimplantatorie – la 48-72 de ore sau în stadiul de blastocist embrionii sunt transferați intrauterin (de obicei 2 maxim 3) ; restul embrionilor obținuți sunt congelați. ICSI poate fi efectuată cu un număr foarte redus de spermatozoizi din ejaculat sau obținuți prin extracție epididimară sau puncție testiculară ;
- MESA-ICSI (*epididym sperm aspiration*) și PESA (*percutaneous sperm extraction*) presupun un FIV-ICSI cu spermatozoizi recoltați de la nivel epididimar în caz de agenezie veziculo-deferențială (mucoviscidoză) sau obstrucții bilaterale ale căilor excretorii ;
- TESE-ICSI (*testiculaire sperm extraction*) – similar cu precedenta, doar că spermatozoizii sunt recrutați chirurgical sau prin puncție-aspirație de la nivel testicular.

Infertilitatea feminină

Voichița Mogoș

Infertilitatea feminină este determinată de anovulație, faza luteală inadecvată, leziuni tubare obstructive, leziuni uterine (sinechii), mucus cervical inadecvat sau „ostil” prin prezența de anticorpi antispermatici.

Cauze

Cauzele de infertilitate feminină care implică o componentă hormonală sunt prezentate în tabelul 63.

Explorarea infertilității feminine

Această explorare implică (figura 75) :

- determinarea motivației femeii în relație cu fertilitatea ;
- stabilirea fertilității anterioare și a antecedentelor patologice (maladii generale și ale sferei genitale) ; examenul fizic general și examenul ginecologic ;
- aplicarea testelor de ovulație : determinarea temperaturii bazale, a calității mucusului cervical, eventual efectuarea biopsiei de endometru. În cazul în care există suspiciunea unei disfuncții ovulatorii, se poate aplica următorul algoritm de investigație cuplat cu arborele decizional terapeutic.

Tabelul 63. *Cauze ale infertilității feminine*

Cauze generale de infertilitate feminină	Afecțiuni responsabile	Observații
Suprahipotalamice	Amenoree de stres	
Hipotalamice	Reducere ponderală Exercițiu fizic intens Hipogonadism hipogonadotrop idiopatic sau asociat cu anosmie	Reprezintă situații relativ rare Determină infertilitate susceptibilă constant de tratament
Hipofizare	Adenoame hipofizare (micro- sau macroadenoame, în special prolactinice) Secțiunea tijei hipofizare Leziuni traumatiche, inflamatorii sau infiltrative ale hipofizei	Hiperprolactinemiile de natură tumorală sau funcțională reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de infertilitate feminină. Toate infertilitățile de natură hipofizară sunt susceptibile de tratament
Ovariene	Boala polichistică ovariană Disgenezii gonadice Faza luteală inadecvată Sindromul „foliculului luteinizat nerupt”	Cauză foarte frecventă și tratabilă Nu au sancțiune terapeutică Rezultă frecvent în urma unei dezvoltări incorecte a foliculului ovarian în faza preovulatorie, ce rezultă în dezvoltarea unui număr insuficient de receptori de LH la nivelul tecii granuloase și interne, care se luteinizează. Reprezintă 3-11% dintre cauzele de infertilitate și probabil are o mare responsabilitate în unele infertilități „idiopatiche”
Endometrioza	Reprezintă 6% dintre cauzele de infertilitate	Determină infertilitate prin anovulație, fază luteală inadecvată, obstrucție tubară
Alte cauze	Hipotiroidie Hiperkorticism Sindrom adreno-genital Diabet zaharat	Determină infertilitate prin : hiperprolactinemie exces de androgeni și anomalii de secreție LH/FSH disfuncții multiple afectând secreția de gonadotrofine

Tratament

Tratamentul infertilității feminine de cauză endocrină este dominat de „inductorii de ovulație”. Aceștia se aplică în funcție de etiologia infertilității și au diferite rate de succes (tabelul 64).

Inductorii de ovulație, cu excepția bromocriptinei, pot fi responsabili de o complicație redutabilă : „sindromul de hiperstimulare ovariană”, care poate evolua de la dezvoltarea de chisturi foliculare multiple, care prezintă pericolul ruperii și inundației peritoneale, până la excesul sever de estrogeni cu coagulare intravasculară diseminată și insuficiență renală. Din acest motiv, tratamentul trebuie strict monitorizat prin examinare ecografică și determinare de estrogeni urinari și plasmatici.

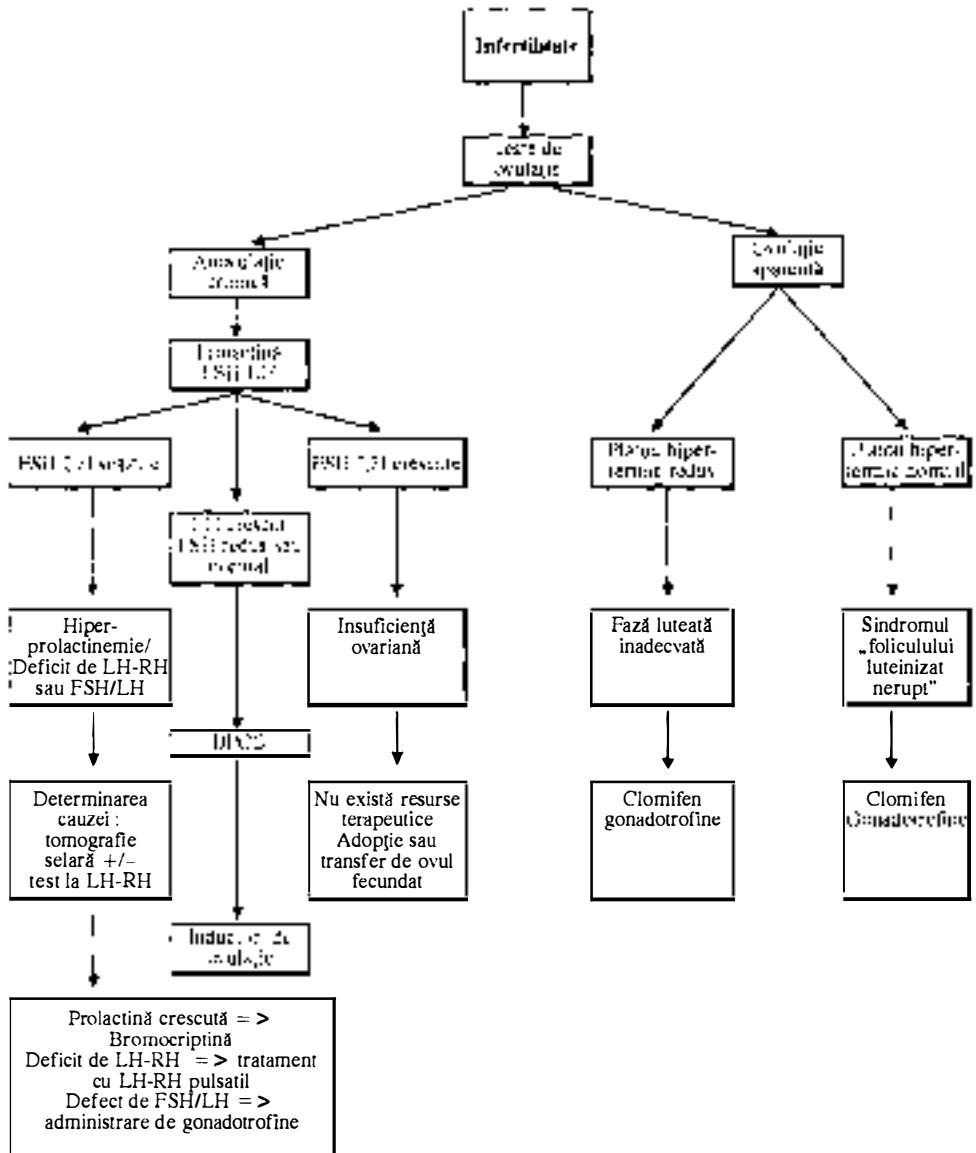


Figura 75. Algoritm de investigare și arborele decizional aplicabil unei infertilități feminine de cauză endocrină

Tabelul 64. Inductori de ovulație aplicabili în terapia infertilității feminine anovulatorii

Inductori de ovulație	Indicații	Modul de conducere a tratamentului	Monitorizarea efectelor	Rezultate
Clomifen	Anovulație de cauză hipotalamică BPCO	50-200 mg/zi în zilele V-IX ale ciclului	Ecografic : recrutarea ovulului și dezvoltarea acestuia	Ovulații : 30-51 % Sarcini : 25-43 %
HMG cu acțiune : FSH =75 UI LH = 75 UI HCG cu acțiune : LH = 5.000 UI	Anovulație de cauză hipotalamică, hipofizară, BPCO	HMG : 150 UI /zi până la recrutarea foliculului preovulator. apoi HCG : 10.000 UI pentru a induce ovulația sau HMG pulsatil 9,75-14,75 UI/puls la 90 minute s.c. HCG pulsatil 625 UI/puls la 90 minute s.c.	Ecografic : recrutarea și dezvoltarea foliculului preovulator pentru sincronizarea prizei de HMG Determinarea estrogenilor plasmatici și urinari care atunci când ajung la 200 pg/ml anunță dezvoltarea completă a foliculului	Ovulații : 85-90 % Sarcini : 50-70 % Sarcini multiple : 25-65 % Avorturi : 20 -24 % Administrarea pulsatilă reduce rata de sarcini gemelare și avorturi la zero
FSH „pur” FSH =72 UI LH = 2,6 UI	Anovulație de cauză hipotalamică, hipofizară, BPCO	FSH 3,5- 7,7 UI/puls la 90 minute, s.c., apoi HCG după recrutarea foliculului preovulator	Ecografic : recrutare Estrogeni plasmatici	Ovulații : 84 % Sarcini : 78 %
LH-RH	Anovulație de cauză hipotalamică, BPCO	Între 50-200 µg/puls la 90 minute s.c.	Ecografic : recrutare Estrogeni plasmatici	Ovulații : 100 % Sarcini : 60-90 %
Bromocriptină, cabergolină	Hiperprolactinemii tumorale sau funcționale	5-10 mg/zi permanent până la apariția unei sarcini	Nu este necesară	Variabil în funcție de cauza hiperprolactinemiei

Înainte de administrarea inductorilor de ovulație, este necesară testarea permeabilității tubare pentru evitarea unei obstrucții ce ar favoriza o sarcină ectopică, care ar compromite mult șansele fertilității ulterioare.

Indicațiile administrării gonadotrofinelor menopauzale cu acțiune FSH/LH-like se extind și în domeniul reproducerii asistate medical, respectiv al fertilizării in vitro cu transfer intrauterin sau intratubar al ovulului fecundat.

Disfuncțiile sexuale masculine

Simona Mogoș, Voichița Mogoș

Definițiile disfuncțiilor sexuale masculine

Definirea principalelor disfuncții sexuale masculine trebuie efectuată în relație directă cu ciclul de răspuns sexual al bărbatului, fiecare dintre componentele acestuia fiind potențial afectată. Principalele momente ale ciclului de răspuns sexual masculin sunt : dorința sexuală, excitația și erecția, ejacularea și orgasmul. Disfuncția dorinței sexuale se traduce prin reducerea interesului pentru activitatea sexuală, a fanteziilor legate de aceasta și poate surveni în condițiile modificării relațiilor de cuplu. Prevalența acestora depășește cu mult explicațiile date prin prisma exclusivă a componentei relaționale a activității sexuale, conturându-se o componentă organică din ce în ce mai semnificativă. Disfuncția erectilă reprezintă incapacitatea persistentă și recurentă de a atinge și/sau a menține o erecție suficientă pentru activitatea sexuală. Ejacularea precoce este ejacularea ce apare mai devreme decât este dorită de subiect, înainte sau imediat după penetrație. Poate fi caracterizată printr-un parametru cuantificabil IELT – *intravaginal ejaculatory latency time* – și prin elemente calitative : controlul asupra ejaculării, nivelul de insatisfacție produs de disfuncție pentru subiect și pentru cuplu (DSM-IV – Althof, 2006). Disfuncția persistentă a excitației sexuale se definește drept excitația sexuală care apare atunci când subiectul nu o dorește, care se dezvoltă în absența dorinței sau a interesului sexual. Ejacularea întârziată se traduce printr-un interval mai lung decât cel dorit pentru atingerea orgasmului. Disfuncția orgasmică se caracterizează prin percepția redusă a senzației de orgasm sau absența acestuia independent de modul de stimulare aplicat. Anejacularea este incapacitatea de a ejacula în timpul orgasmului. Dispareunia reprezintă durerea în timpul penetrației sau al actului sexual. Definițiile menționate trebuie întotdeauna completate cu stabilirea caracterului primar, constituțional, global, manifestat pe toată durata vieții sau situațional, favorizat de anumiți factori, de regulă psihogeni.

Datele epidemiologice demonstrează că 20-30 % dintre bărbați și 40-45 % dintre femei au manifestat cel puțin o dată în viață o disfuncție sexuală. Prevalența disfuncției erectile este una dintre cele mai studiate din cauza repercusiunilor devastatoare psihosexuale asupra bărbatului și a cuplului, a amplificării metodelor de investigare și a fost impulsionată evident de dezvoltarea medicațiilor adecvate. Pentru a situa în termeni de frecvență locul ejaculării premature printre disfuncțiile sexuale, se pot evoca constatările lui Nathan (1986) pe 22 de studii asupra acestor probleme. Potrivit acestora, incidența disfuncțiilor sexuale este următoarea : ejacularea prematură 35 %, inhibiția excitației sexuale 10-20 %, inhibiția dorinței sexuale 10-20 % (Nathan, S.G., 1986). Un

studiu similar GSSAB condus prin interviuri telefonice pe o populație europeană : 4.977 de bărbați și 5.023 de femei a demonstrat că cele mai frecvente disfuncții sexuale sunt : ejacularea prematură – 11 %, disfuncția erectilă – 8 %, absența interesului sexual – 11 %, dificultăți de lubrifiere – 11 %. Dintre subiecții care manifestă diferite forme de disfuncții sexuale, 23 % dintre bărbați și 32 % dintre femei apelează la ajutorul specialistului,

Un amplu studiu efectuat în Suedia în perioada 1999-2003 în cadrul unei „help-line” a demonstrat că principalele probleme semnalate de bărbații și femeile care au participat la acest studiu au fost :

- Pentru bărbați : disfuncția erectilă – 58 %, scăderea dorinței sexuale – 13 %, ejaculare prematură – 12 %, ejaculare tardivă – 7 %, dispareunia – 2 %, probleme legate de homo sau bisexualitate – 2 %, alte probleme – 26 %. 46% dintre subiecții cu disfuncție erectilă, 39 % dintre cei cu reducerea dorinței sexuale, 30 % dintre cei cu ejaculare întârziată prezentau și alte probleme de sănătate.
- Pentru femei : interes sexual redus – 34 %, disfuncții orgasmice – 18 %, dispareunie – 7 %, dificultăți de lubrifiere – 7 %.
- Bărbații acuzau disfuncții de lubrifiere la parteneră în 1 % și vaginism în 1 % dintre cazuri.
- Femeile relevau disfuncție erectilă la 18 % dintre parteneri.

Scăderea dorinței sexuale. În DSM IV dorința sexuală hipoactivă este definită drept „deficiența persistentă sau recurentă (sau absența) fanteziilor sau dorinței pentru activitatea sexuală determinând o nemulțumire marcată și dificultăți în relațiile interpersonale”.

Studiul global asupra atitudinilor sexuale și comportamentelor (*Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors* – GSSAB) derulat în mai multe zone ale lumii a demonstrat pe o populație coreeană că reducerea interesului sexual se manifestă la 28,3 % dintre subiecți (ocazional la 12,2 %, periodic la 13,1 % și frecvent la 2,9 %). Reducerea dorinței sexuale este determinată de factori psihogeni și de deficitul de testosteron. În cazul în care acest deficit este confirmat prin determinări specifice, se tratează cu testosteron.

Disfuncția erectilă este definită drept incapacitatea persistentă de a atinge și a menține o erecție necesară pentru o performanță sexuală adecvată (Feldeman, 1994). International Society for Impotence Research clasifică disfuncțiile erectile în psihogene și organice. Cele psihogene sunt generalizate sau situaționale (legate de parteneră, de anxietatea de performanță, de disconfort psihologic sau de adaptare). Disfuncțiile erectile organice sunt vasculogene (arteriogenă, venoasă sau mixtă) sau neurogene (anatomică sau endocrină).

Prevalența disfuncției erectile. Se apreciază că în 2005 322 de milioane de bărbați suferau de disfuncție erectilă. Studiul cel mai citat asupra disfuncției erectile este MMAS, care demonstrează creșterea incidenței cu vârsta. Pe ansamblul lotului investigat 52 % prezintă diferite grade de disfuncție erectilă (ușoară – 17,5 %, moderată – 25,2 %, completă – 9,6 %). Incidența disfuncției erectile crește cu 1,1 % pe an, mai rapid după 60 de ani. Studiul Pfizer efectuat în România pe 624 de subiecți a demonstrat că 25 % dintre ei prezintă disfuncție erectilă și 38 % declară că au uneori probleme sexuale. Factorii favorizanți majori pentru instalarea disfuncției erectile organice sunt : vârsta, diabetul zaharat, afecțiunile cardiovasculare și factorii hormonal, în primul rând, deficitul de testosteron, mai frecvent la bărbatul vârstnic. Instalarea disfuncției erectile poate preceda sau se poate asocia cu bolile cardiovasculare.

Investigarea disfuncției erectile

Recomandările privind disfuncția sexuală a bărbatului (Lue TF *et al.*, 2004) propun pentru explorarea subiecților cu disfuncție erectilă următoarele etape :

- Aplicarea unui chestionar validat care să identifice prezența și gravitatea disfuncției erectile.
- Evidențierea factorilor de risc : fumatul, afecțiuni cronice : diabetul zaharat, factori cardio-vasculari, afecțiuni hepatice sau renale, neurologice, endocrine, psihiatrice inclusiv depresia, traumatisme pelvi-perineale, intervenții chirurgicale pelvine sau iradierea pelvină.
- Examinarea clinică ținută : habitusul subiectului cu caracterele sexuale secundare, determinarea status-ului cardio-vascular, a presiunii arteriale și pulsului, examenul neurologic, examenul genito-urinar : volumul testicular, aspectul penisului, examenul rectal.
- Evaluarea de laborator de bază se adaptează factorilor de risc identificați prin anamneză și expectativelor terapeutice : glicemia și profilul lipidic se impun de rutină, iar evidențierea unui diabet zaharat sau a unei dislipidemii presupune terapia acestor anomalii simultan sau înainte de instituirea tratamentului disfuncției erectile. Evaluarea axului hipotalamo-hipofizo-gonadal : determinarea testosteronului, a indexului testosteronului liber la subiecții cu hipogonadism sau vârstnici. Deficitul androgenic impune completarea explorărilor cu determinarea FSH, LH și a prolactinei.
- Teste opționale sau specializate se vor aplica numai subiecților selectați pe baza unor criterii bine stabilite și în funcție de abilitatea practicianului care abordează cazul în primă instanță să-l investigheze în continuare :
 - evaluarea psihologică și psihiatrică aprofundată ;
 - testul de tumescență nocturnă ;
 - investigarea vasculară prin administrare intracavernoasă de droguri vasoactive combinată cu examinarea Doppler color, farmacocavernosometria și farmacocavernosografia, arteriografia peniană, imagistică de tip CT sau IRM (în special pentru cei traumatizați pelvin), imagistică prin administrarea de radioizotopi, teste endocrinologice specializate : funcția tiroidiană, IRM hipofizar, teste neuro-fiziologice : vibrometrie (biotensiometrie), determinarea timpului de latență a reflexului bulbo-cavernos, potențialele evocate somato-senzoriale, electromiografia nervilor rușinoși și a sfincterelor.

Algorimul de investigare a subiecților cu disfuncție erectilă este prezentat în figura 76.

Investigarea subiecților cu disfuncție erectilă trebuie individualizată în funcție de necesitățile subiectului. Practicianul trebuie să manifeste o conduită activă, în sensul identificării disfuncției erectile mai ales la subiecții care prezintă factori de risc și la care existența disfuncției erectile poate fi semnul unei afecțiuni cronice severe. Aplicarea diferitelor chestionare validate reprezintă punctul de plecare al investigațiilor.

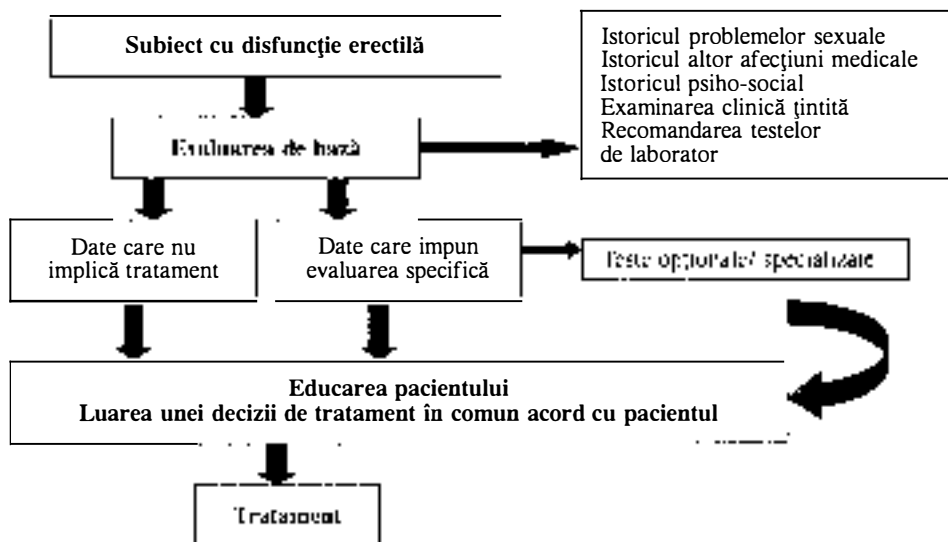


Figura 76. Algoritm de investigație și terapie pentru disfuncția erectilă (centrat asupra problemelor pacientului) (Hatzichristou et al., 2004)

Tratamentul disfuncției erectile

Tratamentul trebuie să fie orientat către necesitățile subiectului, dorințele și așteptările sale în relație cu viitoarele performanțe sexuale, elemente care trebuie discutate în detaliu pentru a evita intervenții inutile sau la care subiectul nu va adera pe viitor. Intervenția inițială trebuie efectuată asupra factorilor de risc: consiliere sexuală, modificarea stilului de viață, în primul rând renunțarea la fumat.

Terapia disfuncției erectile psihogene implică: reducerea anxietății, procedee de desensibilizare, terapia cognitiv-comportamentală, tehnici de stimulare controlate, terapia de cuplu.

Recomandările privind terapia disfuncțiilor erectile ale bărbatului reprodus după Lue și colaboratorii, 2004 (J. Sex Med., 2004, vol. 1, pp. 6-23) și Wespes E. și colaboratorii, 2006 (European Urology, vol. 1., pp. 806-815). Multiplele posibilități pentru tratamentul disfuncțiilor erectile, se vor adapta necesităților și preferințelor subiecților. Opțiunea terapeutică este influențată de factori personali, culturali, religioși, economici (capacitatea de a suporta costul tratamentelor). Terapia pentru disfuncția erectilă va evolua simultan cu terapia maladiei implicate. Atingerea parametrilor de funcție sexuală dorită se va aprecia periodic prin interviuarea subiectului și, dacă este posibil, a partenerei. Principalii pași recomandați în terapia disfuncției erectile sunt următorii:

1. terapie adresată factorilor de risc și comorbidităților;
2. consilierea pacientului și a partenerei dacă este posibil;

3. tratamentul medical oral sau local ;
4. tratamentul chirurgical.

Factorii de risc pentru disfuncția erectilă sunt (Wespes, 2006) : hipertensiunea arterială, diabetul, dislipidemiile, ateroscleroza, fumatul, chirurgia pelvină.

Terapia adresată factorilor de risc și comorbidităților (Lue, 2004)

- a. **Factori dependenți de stilul de viață** : terapia vizează combaterea obezității, fumatului, etilismului, dar și rezolvarea conflictelor intrafamiliale sau a problemelor psihologice personale – depresie, tulburări ale dispoziției generale.
- b. **Modularea terapiei care se adresează comorbidităților** : terapia antihipertensivă, psihotropă (antidepresive, neuroleptice), cu antiaritmice, antiandrogeni, steroizi se va adopta în consens cu practicianul care a efectuat indicația primară pentru a evita iatrogenia.
- c. **Terapia hormonală de substituție** pentru hipogonadism, combaterea hiperprolactinemiei în cazul în care există anomalii testate în acest sens (pierderea dorinței sexuale, semne clinice și biochimice de hipogonadism). Practicianul trebuie să fie avizat asupra posologiei, indicațiilor, contraindicațiilor și monitorizării tratamentului cu androgeni. Hipogonadismul și hiperprolactinemia constituie cauze tratabile ale disfuncției erectile (Wespes, 2006).

Tratamentul medical al disfuncțiilor erectile

Principii generale :

Discutarea cu subiectul a deciziei terapeutice. Deoarece disfuncția erectilă nu este o afecțiune care amenință existența se vor discuta cu subiectul detaliat problemele tratamentului : riscuri, raport cost/beneficiu și i se va facilita acestuia posibilitatea de a participa activ la alegerea tratamentului.

- **Securitatea cardio-vasculară** : deoarece disfuncția erectilă este frecvent semnul unei disfuncții endoteliale generale se impune evaluarea cardio-vasculară, clasificarea subiecților în raport cu grupa de risc cardio-vascular legat de efortul implicat de activitatea sexuală și terapia problemelor cardio-vasculare înainte de inițierea tratamentului disfuncției erectile.
- **Rezolvarea problemelor sexuale ale partenerei** se va avea în vedere înainte de tratamentul disfuncției erectile.
- **Tratamente care vor fi indicate** : numai tratamentele testate prin studii randomizate bine documentate și publicate în literatura de specialitate cu avizarea după revizuire de către un colectiv de redacție credibil vor fi prescrise.
- **Criterii de selecție pentru tratament** : factori culturali, religioși sau economici dependenți de pacienți, metoda aleasă de subiect și parteneră : facilitatea de administrare, gradul de invazivitate, reversibilitatea, mecanismul de acțiune, capacitatea de procurare.
- **Se va descuraja** utilizarea Internetului pentru prescrierea anumitor tratamente pentru disfuncția erectilă.

a. agenții cu administrare orală reprezintă alegerea „de primă linie” în plan terapeutic, cu beneficii probate și securitate, dacă prescrierea și utilizarea se efectuează corect.

Inhibitorii de fosfodiesterază 5 (sildenafilul – Viagra, vardenafilul – Levitra, tadalafilul – Cialis) sau o largă paletă de indicații, eficacitate și eficiență probată. Eficiența tratamentului este evidentă de la primele încercări de terapie, dar subiectul trebuie monitorizat și doza ajustată în funcție de răspuns. Inhibitorii de fosfodiesterază sunt absolut contraindicați la pacienții care primesc nitrați organici sau donori de NO. Se vor indica atent la subiecții care fac tratamente cu alpha blocante, individualizându-se preparatul alpha blocant și inhibitorul de fosfodiesterază simultan pentru minimalizarea efectelor secundare. Se va ține seama de faptul că tratamentele cu inductori ai P450CYP3A4 (eritromicina, ketoconazolul și inhibitorii de protează) cresc nivelul plasmatic al inhibitorilor de PDE5. Utilizarea de inhibitori de PDE5 este asociată cu efecte secundare ca: cefalee, flush-uri faciale, dispepsie și congestie nazală. Se mai citează tulburări vizuale prin inhibiția PDE6, mialgii, dureri dorsale. Aceste efecte secundare sunt minore sau moderate și depind de compusul utilizat (mecanismul de acțiune al inhibitorilor de fosfodiesterază 5 este prezentat în figura 77).

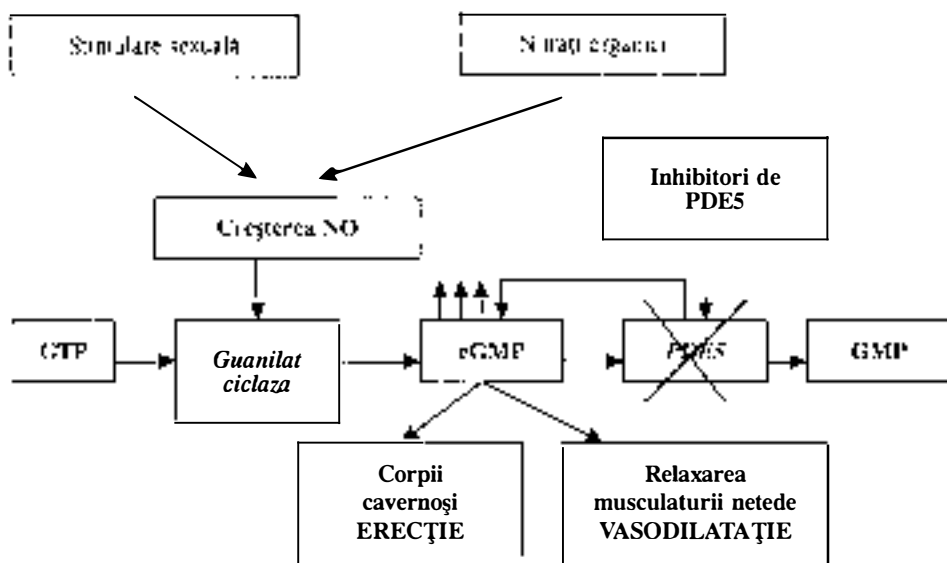


Figura 77. Mecanismul de acțiune al inhibitorilor de fosfodiesterază 5 (NO = monoxidul de azot, principalul mediator al erecției la nivelul corpilor cavernoși)

b. **Terapia de a doua linie** este reprezentată de injecțiile intracavernoase care se pot efectua mai ales cu prostaglandina E1. Se administrează prin injecție în corpul cavernos unde crește nivelul de cAMP și determină relaxarea musculaturii netede a sinusoidelor. Efectele secundare acute sunt în primul rând durerea la locul injectării și rar priapismul, iar cele cronice sunt fibroza corpilor cavernoși și încurbarea acestora. Terapia intra-uretrală constă în administrarea printr-un dispozitiv special (MUSE) a alprostadilului. În

recomandările privind disfuncția erectilă a bărbatului se afirmă că eficacitatea metodei este modestă. Aceasta are avantajul de a fi mai puțin invazivă decât injectarea intracavernoasă a alprostadilului, dar poate produce hipotensiune și sincopă. Poate, de asemenea, determina iritație vaginală la parteneră, iar în cazul în care aceasta este însărcinată se impune utilizarea prezervativului.

Terapia intrameatală reprezintă o metodă de administrare locală a alprostadilului în asociere cu un ameliorator al permeabilității locale la nivelul meatului uretral. Eficacitatea metodei rămâne să fie confirmată.

c. Terapia de a treia intenție o reprezintă : dispozitivele de vacuum constricție pot fi utilizate de către subiecții cu disfuncție erectilă care au contraindicații sau nu sunt interesați de terapia farmacologică. Efectele secundare sunt subfuziunile sanguine, parezeziile locale. Sunt contraindicate la subiecții aflați sub anticoagulante. Avantajele dispozitivelor sunt legate de posibilitatea procurării fără restricție sau prescripție medicală, costul redus și efectele secundare minore. Terapia chirurgicală constă în :

Microchirurgia vasculară ce realizează un by-pass arterial sau ligatură venoasă în insuficiența veno-ocluzivă trebuie să fie precedată de investigare imagistică adecvată și impune existența unui practician cu experiență în domeniu. Implantarea de proteze maleabile sau gonflabile la nivelul corpilor cavernoși reprezintă o ultimă opțiune pentru cazurile care nu beneficiază de alte soluții terapeutice. Rezultatele implantelor sunt satisfăcătoare în cazurile în care indicația este corectă. Infecțiile după implantare sunt rare (1-5%).

1. Terapia de primă intenție în disfuncțiile erectile este reprezentată de inhibitorii de fosfodiesterază care au o paletă largă de indicații, puține efecte secundare, dacă administrarea se face corect, și eficacitate probată.
2. Terapia de a doua intenție este reprezentată de injecțiile intracavernoase de droguri vasoactive sau administrarea locală a acestora.
3. În cazurile în care se identifică un hipogonadism al adultului sau al bărbatului vârstnic, administrarea de testosteron este salutară, cu respectarea condițiilor de monitorizare strictă a subiecților, în particular a celor vârstnici.
4. Pentru pacienții la care există contraindicații sau refuză soluțiile de prima sau a doua linie se pot utiliza dispozitive de vacuum constricție sau, în cazuri selecționate, implantarea de proteze.
5. Terapia disfuncțiilor erectile psihogene se bazează pe tehnici comportamentale, sensate focus, psihoterapie pentru reducerea anxietății de performanță și poate fi asociată pentru început cu terapia orală.

Ejacularea prematură

Criterii pentru definirea ejaculării premature. International Classification of Diseases (ICD 10ed) (Althof S., 2006) definește ejacularea prematură prin :

timp de latență scăzut până la ejaculare ;

- pierderea sau absența controlului asupra ejaculării ;
- disconfortul psihologic al subiectului sau partenerii ;
- dificultăți interpersonale ;

- impact asupra calității vieții subiectului și partenerei.

Clasificarea ejaculării premature este următoarea :

1. Ejacularea prematură primară, globală, constituțională, pentru toată viața – *life long* – are un mecanism biologic legat probabil de natura controlului central (modificarea tonusului receptorilor serotoninergici care modulează ejacularea) și periferic al fenomenului. Apare de la debutul vieții sexuale.
2. Ejacularea prematură situațională sau câștigată este legată de probleme psihologice și trebuie abordată în primul rând din perspectiva terapiei cognitiv-comportamentale.

Ejacularea prematură este cea mai frecventă disfuncție sexuală masculină : 25-60% . Incidența acesteia depinde de criteriile utilizate pentru definire care nu sunt unitare.

Terapia ejaculării premature se bazează pe terapia comportamentală care presupune tehnici de ameliorare a controlului asupra ejaculării și farmacoterapie care se adresează mai ales formei primare, constituționale. Farmacoterapia ideală pentru ejacularea prematură trebuie să permită o aplicare discretă, de preferință oral, cu acțiune rapidă, să prezinte siguranță și eficacitate probate, să nu determine efecte secundare : retardarea exagerată a ejaculării, disfuncție erectilă, anejacularea sau diminuarea libidoului.

SSRI – inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei. Efectul general al SSRI este acela de a bloca transportul serotoninei din spațiul fantei sinaptice prin transportori specifici și stimularea predominantă a receptorilor 5HT_{1C}. În ultimul timp SSRI (inhibitorii selectivi ai recaptării de serotonină) au fost acceptați pentru tratamentul medical al ejaculării premature. Fluoxetina în doză de 20 mg/zi, apoi 40 mg/zi, paroxetina în doză de 20-40 mg/zi, sertralina în doză de 50 mg/zi. Dapoxetina și citalopramul pot fi de asemenea utilizați cu succes.

Clomipramina este un antidepresiv triciclic extrem de eficient administrată în doză de 25 mg/zi. Toate drogurile citate pot fi administrate zilnic sau „la necesitate”, administrarea zilnică fiind mai eficientă.

Managementul subiecților cu ejaculare precoce (Lue, 2004)

A. Date obținute din istoricul subiectului : stabilirea problemei, determinarea IELT, percepția asupra controlului ejaculării, gradul de insatisfacție al subiectului și partenerei, debutul și durata afecțiunii, anamneza psihosexuală și medicală, examen fizic.

Dacă ejacularea prematură este secundară unei disfuncții erectile, se tratează această situație. Dacă ejacularea prematură este singura problemă, se apreciază dacă este constituțională (pe viață sau dobândită).

Ejacularea prematură este constituțională : terapie de primă intenție – SSRI, topice locale, terapie combinată. Oprirea tratamentului cu SSRI se va face gradual pe o perioadă de 2-3 săptămâni. Terapia de a doua intenție : comportamentală – stop/start, squeezing, senaste focus. Consilierea cuplului.

Ejacularea prematură este dobândită : terapie de primă intenție – comportamentală : stop/start, squeezing, senaste focus ; terapie de a doua intenție : SSRI, topice locale, terapie combinată. Consilierea cuplului.

OBEZITATEA

Cristina Preda, Carmen Vulpoi, Maria Christina Ungureanu, Letiția Leuștean

Obezitatea reprezintă una dintre cele mai grave amenințări asupra sănătății din cauza riscului de diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare și cancer. Este răspândită în întreaga lume, în SUA și în țările industrializate, având o prevalență de 30%. În România, frecvența obezității este în creștere, ajungând în anii '90 la 27%. În 1998, OMS declară obezitatea ca afecțiune medicală cronică din cauza riscului crescut de complicații.

Definiție și clasificare

Obezitatea este o afecțiune metabolică datorată unui dezechilibru energetic cu predominanța lipogenezei față de lipoliză, ceea ce determină acumularea de țesut adipos și afectează starea de sănătate. Gradul de afectare a stării de sănătate este determinat de trei factori: cantitatea de grăsime, distribuția țesutului adipos și prezența altor factori de risc. În definirea și clasificarea obezității se utilizează din 1998, la indicația unui grup de experți NIH (National Institute of Health), indicele de masă corporală (IMC) sau *body mass index* (BMI). Formula de calcul este foarte simplă, necesitând numai măsurarea greutateii și a înălțimii subiecților.

$$BMI = \frac{GREUTATEA \text{ (kg)}}{ÎNĂLȚIMEA^2 \text{ (m)}}$$

Rezultatul acestui calcul se corelează bine cu cantitatea de grăsime corporală ($r = 0,8$) la majoritatea subiecților.

În funcție de valoarea BMI, se poate aprecia dacă un subiect este subponderal, normoponderal sau obez și în acest ultim caz se poate face o clasificare a gradului de obezitate (tabel 66)

Tabelul 65. *Clasificarea greutății în funcție de BMI*

BMI	Clasificare OMS	Termen general
< 18, 5	subponderal	slab
18, 5-24, 9	normoponderal	normal
25, 0-29, 9	preobezitate	supraponderal
30, 0-34, 9	grad 1	obez
35, 0-39, 0	grad 2	obezitate severă
> 40	grad 3	obezitate morbidă

Sursa: după G. Namyłowski, modificat.

La copil, valorile IMC variază în funcție de vârstă, astfel încât nu ne putem raporta, ca la adult, la o valoare de referință unică a IMC. Totuși, utilizarea IMC prezintă și limitări, în sensul supraestimării grăsimii corporale la persoanele cu musculatură foarte dezvoltată și al subestimării acesteia la persoanele în vârstă sau extrem de sedentare, la care musculatura este slab reprezentată. Astfel, conform unui IMC de 23 kg/m^2 , procentajul mediu de masă grasă la o femeie de 20 de ani este de 26%, față de 33% la 80 de ani sau de 13% la un bărbat de 20 de ani. În ideea unui factor obiectiv de apreciere a grăsimii corporale au apărut tehnologii noi de tipul impedenței bioelectrice, tomografiei computerizate, rezonanței magnetice nucleare, densitometriei hidrostatice, absorbției bifotonice. Unele dintre ele sunt simple și utilizate în practica medicală, altele sunt utilizate numai în scop de cercetare, nefiind aplicate în practica curentă.

Distribuția grăsimii corporale diferă în funcție de sex, predominând subcutanat la femei și intraabdominal la bărbați. S-a dovedit faptul că cele două tipuri de distribuție a adipozității se comportă din punct de vedere metabolic diferit. Distribuția androidă (la nivel abdominal) se însoțește de un risc crescut de insulino-rezistență și boli cardiovasculare.

Genetica obezității

Obezitatea este o afecțiune multifactorială care apare din interacțiunea factorilor genetici și de mediu. Prin studiile familiale pe gemeni și de adopție s-a putut demonstra implicarea factorilor genetici în apariția obezității. În unele cazuri de obezitate s-au putut evidenția mutații genice unice: LEPR (leptin receptor) 1p31, POMC (pro-opiomelanocortin) 2p23.3, GHRL (ghrelina) 3p26-p25, MC4R (melanocortin 4 receptor) 18q22, GCR (glucocorticoid receptor) 5q31-q32. Scopul principal în identificarea genelor responsabile în obezitate este acela de a permite o abordare terapeutică specifică fiecărui caz în parte. Până în prezent, acest imperativ a fost limitat însă de complexitatea studiului genetic și de caracterul multigenic al obezității (posibilitatea existenței unui număr mare de gene care au un efect extrem de limitat).

Fiziopatologia obezității

Conform cu prima lege a termodinamicii, energia nu poate fi creată sau distrusă, dar poate fi transformată în altă formă. Când energia sau aportul caloric este egal cu consumul de energie, se realizează un echilibru energetic și proporția de carbohidrați, proteine și lipide este păstrată. Când energia (sub formă de alimente) depășește necesarul de consum, greutatea crește și cea mai mare parte a excesului de energie este depozitată sub formă de țesut adipos. De aceea obezitatea se datorează unui aport energetic care excede celui consumat (figura 78).

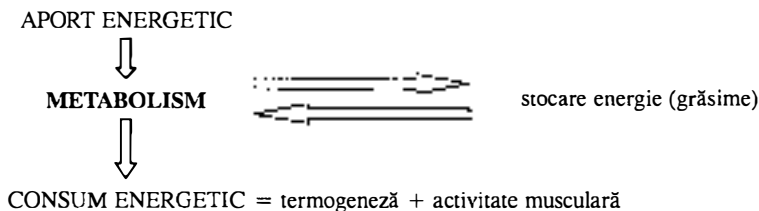


Figura 78. Grăsimea stocată reprezintă balanța dintre aportul și consumul de energie

Orice modificare a echilibrului dintre aportul și consumul energetic în favoarea aportului sau/și în defavoarea consumului duce la acumularea de țesut adipos și implicit la apariția obezității. Creșterea aportului energetic se poate datora, pe de o parte, dereglării mecanismelor de control ale comportamentului alimentar și, pe de altă parte, unor factori de mediu (tabelul 67). Diminuarea pierderilor se realizează prin două mecanisme: reducerea activității musculare și reducerea termogenezei (scăderea activității țesutului adipos brun, insuficiența pierderilor calorice alături de scăderea lipolizei sau creșterea lipogenezei).

Tabelul 66. *Factori alimentari susceptibili să determine supraalimentația*

1.	Mărimea porției
2.	Alimente bogate în grăsimi
3.	Alimente bogate în glucide
4.	Băuturi dulci
5.	Zahăr
6.	Alimentație tip „fast food”
7.	Alimentație tip „snack food”
8.	↓ calciu
9.	Alimente accesibile
10.	Alimente ieftine
11.	Alimente „gustoase”
12.	Varietate

Reglarea ingestiei de alimente și sațietatea reprezintă un proces complex ce implică coordonarea stimulilor senzoriali, a hormonilor circulanți (cortizol, insulină, peptide gastrointestinale și leptina secretată de adipocite) și aferențelor vagale de la nivel gastric via nucleu tract solitar. Hipotalamusul coordonează toate aceste informații printr-un sistem complex de peptide orexigene și anorexigene (tabelul 68).

Tabelul 67. *Factori implicați în reglarea hipotalamică a apetitului alimentar*

Peptide orexigene	Peptide anorexigene
Neuropeptid Y (NPY)	α-MSH
Proteina Agouti (AGRP)	Corticotropin-releasing hormone (CRH)
Peptide opioide endogene	Urocortina
Endocanabioide	Neurotensina (NT)
Melanin-concentrating hormone (MCH)	Glucagon-like peptide 1 (GLP1)
Hypocretin 1 (orexin A)	Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)
Hypocretin 2 (orexin B)	Ghrelină
	Leptina

Complicațiile obezității

Obezitatea determină sau exacerbează numeroase probleme de sănătate, fie independent, fie în asociere cu alte maladii (tabelul 68). În particular se asociază cu apariția diabetului zaharat tip 2, cu bolile coronariene și cu o incidență crescută a unor forme de cancer, cu apneea de somn, osteoartrita. În studiul Framingham s-a arătat că riscul de deces crește cu 1 % pentru fiecare 0,45 kg în plus pentru grupa de vârstă 30-42 de ani și cu 2 % pentru grupa de vârstă 50-62 de ani. Creșterea grăsimii corporale se însoțește de modificări profunde ale funcțiilor fiziologice. Aceste modificări depind, până la un anumit punct, de distribuția regională a țesutului adipos. Obezitatea generalizată influențează negativ volumul sangvin total și funcția cardiacă, în timp ce dispoziția la nivelul toracelui și abdomenului restricționează excursiile respiratorii și alterează funcția respiratorie. Dispunerea intraabdominală a țesutului adipos își aduce o contribuție importantă la dezvoltarea hipertensiunii, hiperinsulinismului și insulino-rezistenței, hiperglicemiei și hipertrigliceridemiei.

Tabelul 68. *Complicațiile obezității*

Tip de complicații	Afecțiuni
Metabolice	Diabet zaharat tip 2, dislipidemie, hiperuricemie, insulino-rezistență
Hormonale	Infertilitate
Cardiovasculare	Coronaropatii, HTA, insuficiență cardiacă, accidente vasculare, varice, tromboflebite
Respiratorii	Apnee de somn
Hepatobiliare	Litiază biliară, steatoză hepatică
Osteoarticulare	Artrită
Oncologice	Cancere hormono-dependente, cancer de colon, rinichi, vezică biliară
Psihologice	Depresie

Diagnosticul obezității

Examenul clinic trebuie precedat de un bilanț amănunțit privind antecedentele heredo-colaterale și personale :

- antecedente heredo-colaterale de obezitate, hipertensiune, diabet, litiază biliară, boli cardiovasculare ;
- anamneza ponderală, istoricul evoluției obezității ;
- evaluarea consumului energetic ;
- ancheta alimentară, consum de alcool, obiceiuri alimentare ;
- stil de viață ;
- antecedente sociale, inclusiv consumul de tutun ;
- profil psihologic – analiza răsunetului somatic, psihologic și social ;
- excluderea unei cauze endocrine ;
- consum de medicamente care se asociază cu creșterea în greutate (fenotiazine, triciclice, anticonvulsivante, litiu, steroizi anabolici) ;
- antecedente personale fiziologice (la femei).

Examenul clinic implică calculul indicelui de masă ponderală, măsurarea circumferinței taliei și șoldurilor în vederea încadrării obezității în tipul android sau ginoid, măsurarea circumferinței gâtului (> 43 cm este un semn de apnee de somn), măsurarea tensiunii arteriale și un examen pe sisteme și aparate amănunțit, în vederea depistării eventualelor semne de valvulopatii, hipertensiune pulmonară, insuficiență cardiacă și ale altor afecțiuni ce pot însoți obezitatea.

Explorări obligatorii :

- glicemia *à jeun* ;
- profil lipidic complet ;
- examenul de urină ;
- fT4 și TSH ;
- electrocardiogramă ;
- polisomnografie (dacă este cazul) ;
- compoziția corporală ;
- uricemie.

Aprecierea gradului de risc la pacientul obez necesită o estimare a bolilor asociate (ateroscleroză, diabet zaharat, apneea de somn, osteoartrita) și a factorilor de risc cardiovasculari : fumatul, hipertensiunea, \uparrow LDL colesterol, \downarrow HDL colesterol, istoric familial de deces prematur prin boli cardiovasculare. Dacă se întrunesc trei dintre acești factori, se consideră că pacientul este cu risc absolut și necesită o abordare terapeutică deosebită.

Tratamentul obezității

Unul dintre cele mai importante principii în tratamentul obezității este adaptarea lui la particularitățile fiecărui pacient. Datorită multiplexelor cauze ale obezității, a factorilor de risc și răspunsului la terapie, măsurile ce trebuie luate se vor particulariza în funcție de fiecare subiect. Tratamentul trebuie să includă întotdeauna o dietă adecvată și, progresiv, în funcție de gravitatea obezității, se poate ajunge la terapia medicamentoasă și chirurgicală (tabelul 70).

Obiectivele tratamentului în obezitate constau în :

- controlul greutateii (oprirea creșterii ponderale, scăderea cu 10% din greutatea inițială, menținerea acestei pierderi) ;
N.B. : pacientul nu trebuie judecat, ci ghidat, condus, sfătuit. Atitudinea culpabilizatoare sau imperativă trebuie evitată. Nu trebuie uitat că pacientul este cel care slăbește, nu medicul, și că rolul acestuia din urmă este de a susține, nu de a impune ;
- tratamentul/prevenția complicațiilor ;
- ameliorarea calității vieții.

Dieta are drept scop obținerea unei scăderi semnificative a greutateii și, mai important, menținerea pe o perioadă îndelungată a acestei scăderi. În mod tradițional, dieta prevede un aport energetic inferior celui consumat, păstrând în același timp un echilibru între cele trei principii alimentare (glucide, proteine și lipide) și aducând, în medie, 800-1.500 kcal/zi. Pentru a fi urmată, dieta nu trebuie să fie prea restrictivă, abordul esențial fiind cel calitativ, nu doar cantitativ. Câteva reguli trebuie respectate : minimum trei mese pe zi,

legume, fructe, 60-80 g proteine pe zi. Un al doilea element cardinal al tratamentului igienico-dietetic este reprezentat de activitatea fizică. Pacientul trebuie incitat la mișcare mai mult decât să facă sport, o metodă realistă fiind cea progresivă, care poate transforma inactivii în persoane active. Practicarea unei activități sportive antrenează o scădere a masei grase și deci a metabolismului de repaus. Există multiple tipuri de diete (tabelul 71) care restricționează unul sau mai multe dintre cele trei principii alimentare sau înlocuiesc alimentele cu produse hipocalorice. Eficiența tratamentului dietetic constă în aplicarea sa pe termen lung, orice întrerupere intempestivă determinând pierderea beneficiilor obținute.

Tabelul 69. *Principii în tratamentul obezității*

Tratament	Indicații
Dietă moderat hipocalorică	Toți pacienții
Creșterea activității fizice	Toți pacienții
Dietă hipocalorică	BMI > 25 kg/m ²
Medical	BMI > 30 kg/m ² BMI > 27 kg/m ² cu complicații ale obezității
Chirurgical	BMI > 40 kg/m ² BMI > 35 kg/m ² cu complicații ale obezității

Tabelul 70. *Tipuri de diete hipocalorice „la modă” care nu respectă echilibrul dintre cele trei principii alimentare*

Principiu	Particularități	Denumire
↑ proteine	> 40% proteine în defavoarea grăsimilor și glucidelor	Scarsdale Medical Diet
↓ proteine		Beverly Hills Diet
↑ grăsimi	Se restricționează glucidele și proteinele în favoarea grăsimilor	Drinking Man's Diet
↓ grăsimi	< 20% grăsimi	
↑ glucide	Se restricționează grăsimile ± aport crescut de fibre	F Plan Diet
↓ glucide	< 50 g pe zi	Yudkin Diet
Înlocuirea meselor	Produse cu valoare calorică scăzută (400 kcal pe zi) ce înlocuiesc una sau mai multe mese	Slim Fast R

Există mai multe mecanisme prin care un medicament determină scăderea în greutate :

- scăderea apetitului alimentar (amplificarea efectului semnalelor anorexigene sau blocarea celor orexigene) ;
- blocarea absorbției alimentelor (mai ales a glucidelor și lipidelor la nivel intestinal) ;
- creșterea termogenezei (disiparea energiei sub formă de căldură) ;

- modularea metabolismului și a stocării lipidelor (extrem de dificil, știind că cel mai sigur mod de stocare a energiei în exces se face la nivel de țesut adipos);
- modularea centrului care controlează greutatea corporală.

Terapia medicamentoasă a obezității nu este recomandată în următoarele situații :

- sarcină și lactație ;
- afecțiuni cardiace decompensate ;
- hipertensiune necontrolată ;
- boli sistemice severe ;
- boli psihice decompensate și antecedente de anorexie nervoasă ;
- glaucom cu unghi închis ;
- anestezie generală ;
- medicație concomitentă (antimigrenoase, IMAO, agenți adrenergici).

De-a lungul timpului s-a încercat folosirea a diverse clase de medicamente contra obezității : diureticele (duc la scăderea greutatei prin pierderea de apă, și nu de masă grasă), hormonii tiroidieni (duc la scăderea masei slabe când doza este suficient de mare pentru a induce tireotoxicoza, având și efecte nedorite asupra aparatului cardiovascular, sistemului osos), amfetaminele și fenfluraminele, care în prezent sunt scoase din uz din cauza efectelor secundare majore cardiovasculare. Cele mai utilizate produse la ora actuală sunt orlistatul (Xenical) și sibutramina (Reductil, Meridia, Sibutral).

Orlistatul este un derivat de lipostatină (tetralipostatina) care blochează lipaza pancreatică și, consecutiv, absorbția de trigliceride la nivel intestinal. Trigliceridele nedigerate se elimină, realizând un deficit de 300 kcal pe zi. Efectul este maxim la o doză de 120 mg, de trei ori pe zi. Efectele secundare digestive sunt legate de eliminarea lipidelor nedigerate (diaree, incontinență fecală, steatoree, polioxonerație).

Sibutramina este o β -fentilamină care inhibă selectiv recaptarea noradrenalinei și serotoninei, determinând o scădere a apetitului și o creștere a consumului energetic prin acțiunea sinergică a celor două sisteme de neurotransmițători, serotonina și noradrenalina. Doza zilnică este de 10-15 mg. Efecte secundare : uscăciunea mucoaselor, insomnie, astenie, creșterea moderată a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace.

Rimonabant face parte din familia blocanților receptorilor de canabioide-1 și are ca efect reducerea ingestiei de alimente. Ca eficacitate poate fi comparabil cu Sibutramina. În prezent se află în fază de studiu clinic, nefiind disponibil în practica curentă.

Multiple medicamente se află în studiu în vederea utilizării lor în tratamentul obezității : naltrexona, agoniști ai receptorilor β 3-adrenergici, leptina, interleukina IL-15, antagoniști NPY-ergici.

În cazurile în care nu se obțin rezultate utilizând arsenalul terapeutic menționat, se poate apela la tratamentul chirurgical fie cu scop patogenic (chirurgia bariatrică), fie cu scop reconstructiv (chirurgia plastică).

Indicațiile chirurgiei bariatrice sunt :

- BMI = 40 kg/m² ;
- BMI = 35 kg/m² cu complicații majore ale obezității ;
- vârsta între 18 și 60 de ani ;
- pacient cooperant pe termen lung postoperator ;
- eșecul terapiei medicale a obezității.

Chirurgia bariatrică vizează reducerea ingestiei prin tehnici restrictive tip : gastroplastie verticală sau orizontală, bandingul gastric, by-pass-ul gastric sau tehnici de malabsorbție tip : by-pass jejuno-ileal, by-pass bilio-intestinal sau by-pass bilio-pancreatic.

Atitudinea în fața pacientului care consultă pentru obezitate trebuie nuanțată, adaptată fiecărui pacient.

Greutate normală

Aproximativ 73 % dintre femeile normoponderale cu vârsta cuprinsă între 20 și 25 de ani sunt nemulțumite de greutatea lor și vor să slăbească. În fața acestor „victime” ale modei contemporane, specialistul trebuie să le dea sfaturi dietetice și să le prevină asupra riscurilor tratamentelor de slăbire.

Suprapondere (BMI 25-29 kg/m²)

În acest caz, stabilizarea greutății este un factor foarte important alături de reducerea factorilor de risc asociați. Terapia medicamentoasă este justificată dacă există factori de risc importanți și BMI > 28 kg/m².

Obezitate (BMI 30-39 kg/m²)

La această categorie de pacienți, evitarea complicațiilor cardiovasculare este prioritară. Se recomandă scăderea marcată în greutate (10%) prin dietă și activitate fizică adaptată fiecărui caz în parte. Menținerea greutății obținute prin dietă este un alt obiectiv important. Utilizarea medicației nu este recomandată atunci când pierderea în greutate staționează.

Obezitatea severă (BMI > 40 kg/m²)

Prioritar în aceste cazuri este tratamentul complicațiilor, mai ales respiratorii (apnee de somn). Toate obiectivele enumerate mai sus rămân valabile. Chirurgia poate fi preconizată sub rezerva respectării indicațiilor și contraindicațiilor.

De reținut :

Atitudini recomandate	Atitudini nerecomandate
Stabilirea motivației pacientului	Judecarea pacientului considerat responsabil de starea lui
Adaptarea obiectivelor	Culpabilizarea pacientului în caz de eșec
Urmărire lunară	Respingerea pacientului prin măsuri nerealiste
Sfaturi alimentare practice	Descurajarea medicului în fața pacientului
	Refuzarea altor arme terapeutice (consiliere psihologică etc.)
Pacientul trebuie să știe că esențială nu este viteza, ci direcția	
Obiectivul principal este ajutarea pacientului în demersul său	

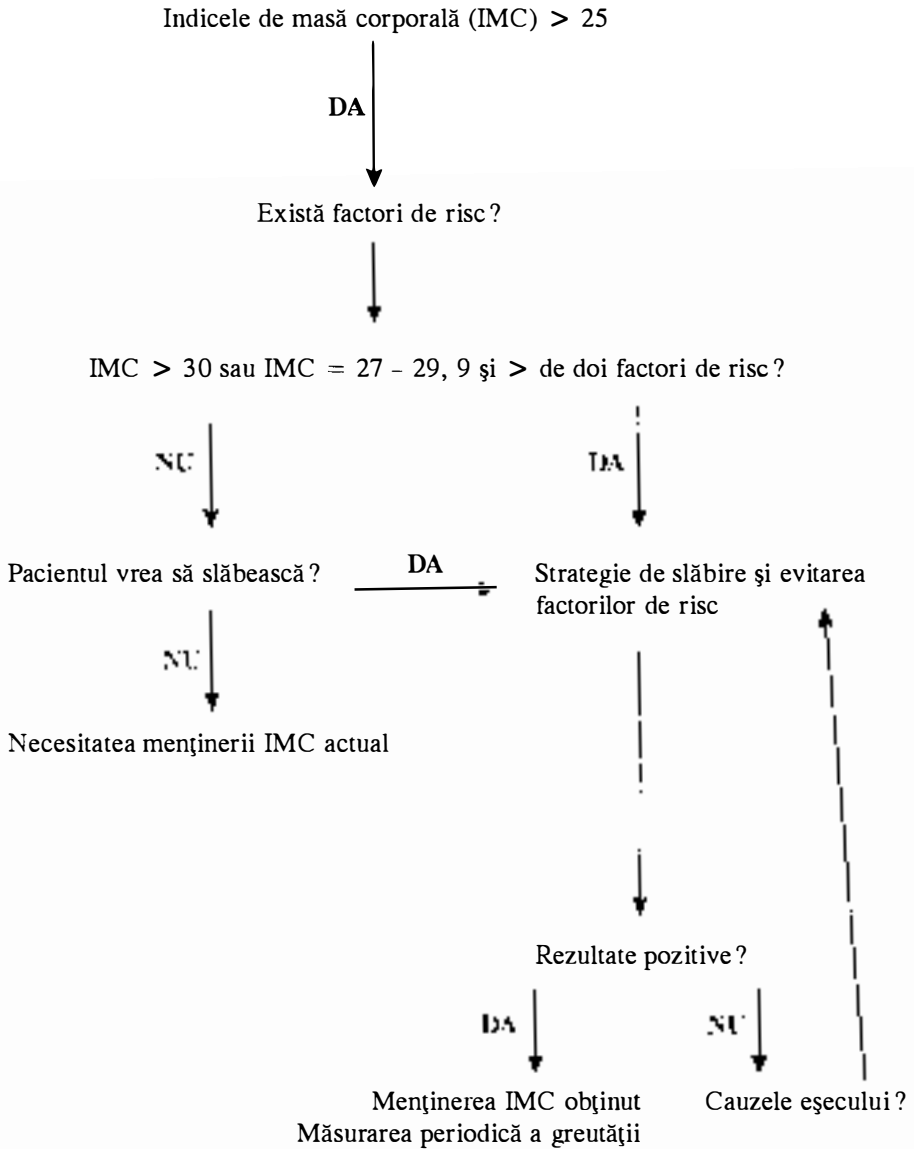


Figura 79. Algoritm de tratament în obezitate

TULBURĂRILE DE COMPORTAMENT ALIMENTAR

Veronica Mocanu, Bogdan Gălușcă, Eusebie Zbranca

Anorexia nervoasă

Definiție

Criteriile de diagnostic pentru anorexia nervoasă (AN) conform Manualului Statistic și Diagnostic al Bolilor Mentale (DSM IV) (tabelul 71) :

Tabelul 71. Criterii de diagnostic pentru anorexia nervoasă

1. Refuzul de a menține greutatea corporală la sau deasupra greutateii normale minime pentru vârstă și înălțime (de exemplu, pierdere în greutate care a condus la menținerea unei greutate corporale mai mici de 85% din cea ideală ; sau incapacitatea de a realiza creșterea în greutate necesară în timpul perioadei de creștere, conducând la o greutate mai mică de 85% din cea ideală).
2. Frică intensă de a nu crește în greutate sau de a nu deveni obeză, chiar atunci când este subponderală.
3. Deformarea imaginii corporale sau negarea severității pierderii în greutate.
4. La femeile postmenarhă, prezența amenoreei (absența a cel puțin 3 cicluri menstruale).

Sursa : DSM IV.

Tipuri specifice

Tipul restrictiv : în timpul episodului curent de anorexie, persoana nu prezintă un comportament bulimic (*binge eating/purging*) (de exemplu, autoinducerea vărsăturilor sau asocierea cu administrarea de laxative, diuretice, vomitive).

Tipul cu crize de bulimie (binge eating/purging) : în timpul episodului curent de AN, persoana prezintă regulat ingestie necontrolată de alimente și mecanisme compensatorii (inducerea de vărsături, utilizare de laxative, diuretice sau vomitive).

Epidemiologie

Trăsături culturale, de vârstă și sex :

- este mult mai frecventă în societățile industrializate, în care există o abundență de alimente și în care, în special femeile, pentru a fi atractive trebuie să fie suple.

Prevalență:

- 0,5-3,7% dintre femei suferă de AN;
- 1 la 100 de femei pentru grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 18 ani ;
- incidența anuală, pentru toate vârstele, este de 7,6 pentru 100.000 (femei : 13,5 ; bărbați : 1,6) ;
- bărbații reprezintă între 5 și 10% dintre cazurile de AN.

Mortalitate :

- 2-4 %.

Etiopatogenie

1. Factori socioculturali :
 - presiunea culturală de a fi suplu conduce la un regim alimentar care poate precipita o tulburare de comportament alimentar ;
 - ideile și valorile condiționate cultural despre dorința de a se autoperfecționa.
2. Factori psihologici :
 - tulburarea comportamentului alimentar servește pentru autoliniștire, deseori pentru rezolvarea unor afecte intolerabile (uneori, înlocuirea unor comportamente mai distructive cum ar fi abuzul de droguri) ;
 - sentimentul de autocontrol este obținut prin autoînfofetare ;
 - simptome care inițial ar putea servi ca mecanism de luptă sunt resimțite ca supărătoare.
3. Factori biologici :
 - tulburarea reglării serotoninergice ;
 - există o predispoziție genetică, așa cum o sugerează studiile pe gemeni.

Tablou clinic

Triada simptomatică: slăbire, anorexie, amenoree

- *slăbirea* progresivă, deseori masivă, poate să atingă până la 50% din greutatea inițială. Aspectul clinic este evocator : corp subțire, dispariția formelor feminine, față cadaverică ;
- *anorexia* este o conduită volitivă de restricție alimentară, frecvent justificată printr-un regim alimentar la început, care devine drastic în stadiul evoluat al afecțiunii ;

- *amenoreea* confirmă diagnosticul. Ea coincide cu debutul anorexiei, cel mai adesea, dar uneori poate să o preceadă sau să o succeadă. Amenoreea poate fi primară (fete tinere nemenstruate) sau secundară (după 3 luni de cicluri regulate sau 6 luni de cicluri neregulate).

Semne somatice și complicații medicale

Pacientele cu AN sunt expuse la severe complicații medicale (tabelul 72). Deși cele mai multe paciente afișează o fațadă de bună sănătate, severitatea și varietatea tulburărilor prezente informează despre o situație alarmantă.

Tabelul 72. *Tabloul clinic în anorexia nervoasă*

Tablou clinic	Anorexia nervoasă
Greutatea	Sub 85% din greutatea normală
Tulburări hidroelectrolitice	Deshidratare, posibil prin alterarea funcției renale
Temperatura corpului	Hipotermie, sensibilitate la frig
Tegumente	Palide, acrocianoză, edeme de malnutriție
Pilozitate	Hiperpilozitate (lanugo)
Sistem imun	Scăderea rezistenței la infecții
Sistem muscular	Slăbiciune musculară, pierderea țesutului muscular
Sistem nervos	Tulburări ale funcției și mărimii creierului
Sistem cardiovascular	Bradicardie Hipotensiune Atrofia mușchiului cardiac
Tulburări gastrointestinale	Balonare, constipație Hernie hiatală Dureri abdominale
Deficite nutriționale	Avitaminoze Anemie
Sistem osos	Osteoporoză

Caracteristici comportamentale :

- dietă excesivă, controlul ingestiei de alimente ;
- ritualuri alimentare.

Caracteristici emoționale și cognitive :

- frica intensă de a nu se îngrășa ;
- imagine corporală distorsionată ;
- depresie, comportament nesocial, izolare, iritabilitate.

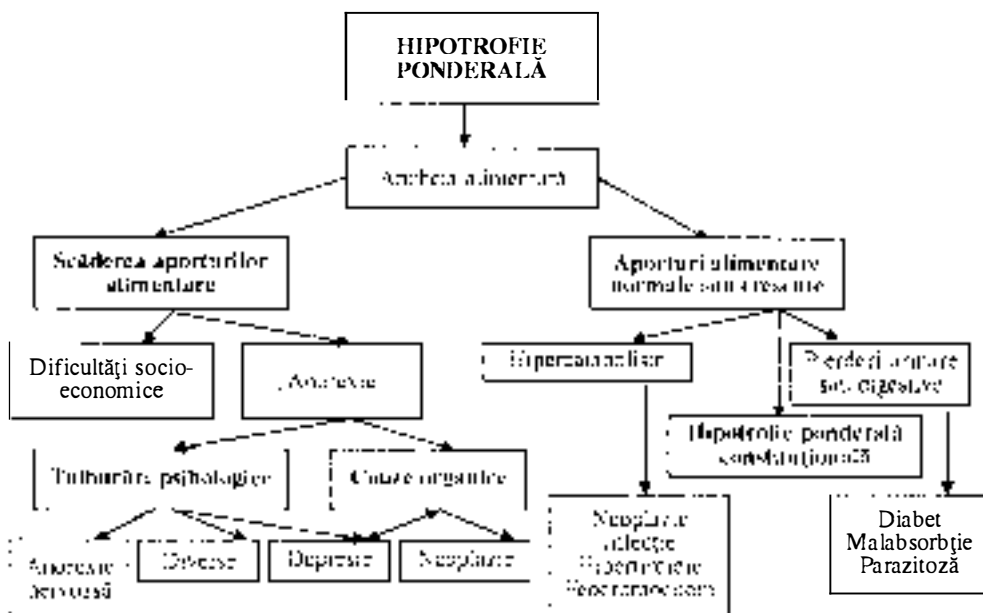


Figura 80. Algoritm diagnostic pentru etiologia unei scăderi ponderale

Tablou biologic

Parametrii sangvini nu se modifică decât atunci când scăderea ponderală depășește 30% sau în prezența comportamentului bulimic (metode de evitare a creșterii în greutate): anemie hipocromă, leucopenie cu hiperlimfocitoză, hipokaliemie, hiponatremie, hipoproteinemie, hiperamilazemie (dacă există vomismente), insuficiență renală funcțională, bilirubina și transaminazele crescute, calcemia și fosfatemia scăzute, hipoglicemie, acetonurie, hipercolesterolemie tardivă.

Tulburări hormonale :

- axul hipotalamo-hipofizo-gonadal este cel mai sensibil și primul care reacționează la restricția alimentară. Scăderea sintezei de FSH, LH, estrogeni și progesteron conduce la amenoree ;
- axul hipotalamo-hipofizo-tireotrop : hipotermia și intoleranța la frig, bradicardia, scăderea ratei metabolice bazale, hipercolesterolemia, hiperkarotenemia și constipația. T_4 poate fi normală sau scăzută, T_3 scăzută și TSH este normal ;
- axul hipotalamo-hipofizo-adrenal : creșterea cortizolului urinar și plasmatic, ciclul circadian al cortizolului rămâne netulburat ca aspect, dar la nivele mai mari. Nivelele de cortizol și ACTH nu sunt crescute de administrarea în bolus a 100 mg CRH, iar administrarea de dexametazonă (1 mg DXM seara) nu determină supresia secreției de cortizol.

Semne de gravitate :

- slăbire superioară valorii de 30 % din greutatea inițială ;
- bradicardie sub 40/min., tulburări ale ritmului cardiac legate de hipopotasemie, hipotensiune arterială (presiunea arterială sistolică < 90 mmHg, presiunea arterială diastolică < 50 mmHg) ;
- afagie devenită aproape totală, cu o scădere ponderală rapidă ;
- hipotermie ;
- toate semnele evocatoare ale unei complicații : dureri retrosternale sau abdominale la o persoană care prezintă vărsături, cefalee la o persoană potomană.

Forme clinice

1. *Anorexie-bulimie*. Circa 50 % dintre anorexice prezintă crize de bulimie și vărsături, ceea ce confirmă legătura dintre anorexie și bulimie.
2. *Anorexia nervoasă la băieți*. Este rară (10 %), dar în creștere. Aspectul său clinic și evoluția sa sunt similare cu cea de la sexul feminin, cu excepția amenoreei, care este înlocuită cu pierderea libidoului și a erecției.
3. *Forma prepubertară*. Se asociază frecvent cu o întârziere a creșterii și cu o scădere rapidă în greutate.
4. *Anorexia nervoasă la adolescenți*.
5. *Formele tardive*. Apar după adoscelență, frecvent odată cu căsătoria sau nașterea primului copil, ele se asociază frecvent cu elemente depresive.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe anamneză și examenul clinic. Criteriile de diagnostic sunt cele precizate de DSM IV (tabelul 72).

Diagnostic diferențial

Afecțiuni somatice : se pot discuta anumite afecțiuni endocrine (panhipopituitarism, boala Addison), tumorile de sistem nervos central, boala Chron, tuberculoza, neoplazii, dar prezența amenoreei și caracteristicile comportamentului alimentar conduc la diagnostic.

Afecțiuni psihiatrice : delir de otrăvire, cu restricție alimentară într-o psihoză sau într-o melancolie delirantă, fobii alimentare.

Hipotrofia ponderală constituțională : absența profilului psihologic caracteristic AN, prezența menstruelor, aport/consum energetic normal, dorință de a lua în greutate.

Algoritmul diagnostic este prezentat în figura 80.

Tratament

Măsuri terapeutice diversificate :

- este necesară o echipă interdisciplinară care să cuprindă endocrinologi, nutriționiști, specialiști în terapia bolilor mentale ;
- măsurile alimentare cuprind o realimentare în paliere, cu fracționarea, apoi diversificarea progresivă a alimentelor ;
- psihoterapia include abordarea cognitivo-comportamentală, psihanaliza, terapia familială și de grup.

Terapia medicamentoasă :

- antagoniști serotoninergici : ciproheptadina (32 mg/zi) ;
- inhibitori selectivi de recaptare serotoninergică : fluoxetina (60 mg/zi) ;
- antipsihotice atipice : olanzapina (10 mg/zi) ;
- antidepresanți triciclici : amineptine (300 mg/zi), nortriptilina (50 mg/zi), clomipramina (50 mg/zi).

Prevenția complicațiilor :

- estrogeni (estrogeni conjugați 0,625/zi în zilele 1-25 ale ciclului și medroxiprogesteron 5 mg/zi în zilele 16-25 ale ciclului sau contraceptive orale conținând 0,35 mg estrogeni) ;
- calciu (1.500 mg/zi) ;
- vitamina D (400 UI/zi).

Evoluție și prognostic:

- 1/3 dintre cazuri evoluează favorabil, 1/3 intermediar și 1/3 defavorabil ;
- vindecarea este un proces lent, rareori sub 4 ani ;
- recăderile sunt frecvente (circa 50% dintre cazuri).

Bulimia nervoasă

Definiție

Pentru diagnosticul persoanelor cu bulimie nervoasă (BN), Asociația Americană de Psihiatrie a stabilit următoarele criterii (DSM IV) (tabelul 74) :

Tabelul 73. Criterii de diagnostic pentru bulimia nervoasă

1. Episoade recurente de supraalimentare (*binge eating*), media minimă fiind de două episoade pe săptămână pentru cel puțin 3 luni.
2. Sentimentul pierderii controlului alimentar pe perioada episoadelor de supraalimentare.
3. Folosirea regulată a unuia sau mai multor mijloace de prevenire a creșterii în greutate : vărsături autoinduse, utilizarea de laxative sau diuretice, dietă severă sau post, exercițiu fizic intens.
4. Preocupări persistente legate de aspectul corporal și greutate.

Tipuri specifice

Tipul cu vărsături și utilizare de purgative (*purging*) : în timpul episodului curent de BN, persoana procedează la autoinducerea de vărsături și abuzează de utilizarea de laxative, diuretice sau clisme.

Tipul fără vărsături și utilizare de purgative (*non-purging*) : în timpul episodului curent de BN, persoana practică alte comportamente nesănătoase compensatorii cum ar fi restricția calorică sau exercițiul fizic excesiv, dar nu procedează la autoinducerea de vărsături și nu abuzează de utilizarea de laxative, diuretice sau clisme.

Sursa : DSM IV.

Tabelul 74. Tabloul clinic în bulimia nervoasă

Tablou clinic	Bulimia nervoasă
Greutatea corporală	Fluctuații ale greutății
Tulburări hidroelectrolitice	Tulburări electrolitice Edem ce acompaniază realimentarea Funcția renală poate fi alterată
Sistem muscular	Tulburările electrolitice (scăderea potasiului)
Sistem cardiovascular	Tulburări de ritm cardiac, oprirea inimii Presiune arterială normală sau fluctuantă
Tulburări gastrointestinale	Hipertrofia glandelor salivare Leziuni esofagiene : disfagie, ruptură esofagiană, hernie hiatală Dilatație gastrică sau ruptură, colon hipokinetic Dureri abdominale
Deficite nutriționale	Deficite vitaminice
Sistem osos	Carii dentare, eroziuni gingivale din cauza regurgitării conținutului acid al stomacului Hipertrofia glandelor salivare
Sistem nervos	Cefalee, oboseală

Epidemiologie

Trăsături culturale, de vârstă și sex : BN a fost observată cu o frecvență asemănătoare în cele mai multe țări industrializate. În loturile clinice și populaționale, cel puțin 90 % dintre indivizii cu BN erau de sex feminin.

Prevalență

Prevalența BN este de 0,5-1 % în populația generală feminină, iar printre adolescente și femeile tinere variază între 4 și 20 %.

Tablou clinic

Criza bulimică :

- debut brutal cu foame imperioasă ;
- îngurgitarea masivă și rapidă de alimente luate la întâmplare sau alese pentru valoarea lor calorică, se realizează fără pauză, pe ascuns și în afara meselor, deseori la sfârșitul zilei și după pregătirea crizei (achiziționarea hranei), ca răspuns la un sentiment de singurătate pe care criza îl agravează ;
- accesul este urmat de vărsături provocate care devin automate cu timpul, apoi de o stare de torpoare cu dureri abdominale și sentiment de culpabilitate.

Semne somatice și complicații medicale :

- tulburări hidroelectrolitice (consecința utilizării excesive de laxative și vărsăturilor) ;
- leziuni ale stomacului și esofagului, hipertrofia parotidelor și submaxilarelor, retracția gingiilor și erodarea emailului dentar ca urmare a vărsăturilor.

Caracteristici comportamentale :

- ingestia, într-o perioadă scurtă de timp (de exemplu, în 2 ore), a unei cantități de alimente care este cu mult mai mare decât cea pe care cei mai mulți oameni ar putea să o mănânce într-o perioadă de timp și în circumstanțe similare ;
- frica de faptul că nu se pot opri voluntar din supraalimentare (*bingeing*) ;
- abuz de alcool și/sau droguri ;
- sentimentul de autodezgust.

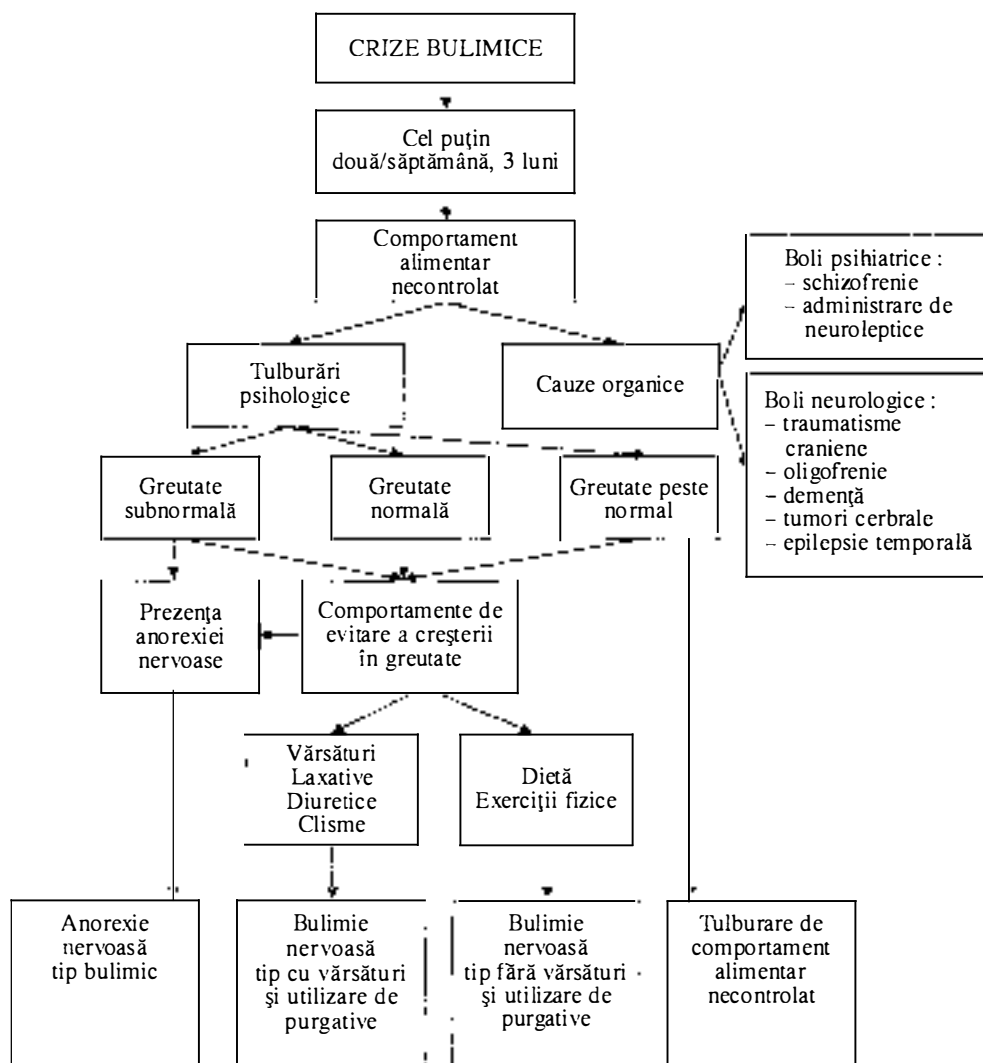


Figura 81. Algoritm diagnostic pentru tulburările de tip necontrolat (binge)

Caracteristici emoționale și cognitive :

incapacitatea de a identifica și exprima sentimentele cu acuratețe ;
sentimentul constant de a-și fi pierdut controlul ;
preocuparea pentru aparențe și „imagine” în legătură cu greutatea și aspectul corporal.

Tulburări hormonale

În general, funcția tiroidiană rămâne intactă în BN, dar pacienții pot să prezinte tulburări ale axului hipotalamus-hipofizo-adrenal cu lipsa de supresie la testul la dexametazonă. Deși nu sunt caracteristice, tulburările menstruale pot apărea la paciențele cu BN.

Tablou biologic

BN poate conduce la modificări electrolitice și la grade variate de denutriție, deși aceasta nu este atât de evidentă ca la pacienții cu AN. Pacienții cu BN prezintă frecvent hipomagneziemie și hiperamilazemie.

Diagnostic

Principalele criterii de diagnostic pentru bulimie sunt cele menționate de DSM IV (tabelul 74).

Diagnostic diferențial:

- hiperfagiile fără acces bulimic ale unor subiecți, mai ales obezi;
- tulburările de comportament alimentar întâlnite în psihiatrie (schizofrenie, administrare de neuroleptice) și în neurologie (sechele de traumatisme craniene, oligofrenie, demență, tumori cerebrale, epilepsie temporală) (figura 81).

Tratament

Psihoterapia :

- psihoterapia cognitivo-comportamentală.

Terapia medicamentoasă :

- antidepresanți triciclici : desipramina (100-350 mg/zi) ;
- inhibitori selectivi de recaptare serotoninergică : fluoxetina (60 mg/zi) și fluvoxamina (50-150 mg/zi).

Evoluție și prognostic

Factorii predictivi pozitivi :

- durata scurtă a bolii ;
- debutul la vârste tinere ;
- clasa socială înaltă ;
- mai mica intensitate a caracterului compulsiv și a perturbării imaginii corporale.

Factorii predictivi negativi :

- istoricul de abuz de droguri ;
- obezitatea paternală și premorbidă ;
- tulburările de personalitate.

Tulburările de comportament alimentar care nu sunt specificate altfel (*Eating Disorder Not Otherwise Specified, NOS*)

Clasificarea DSM IV a TCA care nu sunt specificate altfel (NOS) este o categorie reziduală care nu respectă criteriile pentru o boală de alimentare specifică (tabelul 75).

Tabelul 75. *Exemple de NOS*

1. Pentru femeii, toate criteriile de AN sunt îndeplinite, cu excepția faptului că pacienta prezintă cicluri regulate.
2. Toate criteriile de AN sunt îndeplinite, cu excepția faptului că, în ciuda pierderii importante de greutate, greutatea pacientei este în limite normale.
3. Toate criteriile de BN sunt îndeplinite, cu excepția faptului că ingestia necontrolată de alimente și mecanismele compensatorii inadecvate se produc cu o frecvență mai mică de două ori/săptămână sau pe o durată mai mică de 3 luni.
4. Utilizarea regulată de comportamente compensatorii inadecvate de către un individ cu greutate normală după ingestia unei mici cantități de alimente (de exemplu, autoinducerea vărsăturilor după consumul a două pișcoturi).
5. Mestecarea repetată și scuiparea, dar nu înghițirea, unor cantități mari de alimente.
6. Bolile de alimentare necontrolată : episoade recurente de ingestie necontrolată de alimente în absența utilizării regulate a mecanismelor compensatorii inadecvate caracteristice BN.

Tulburările de comportament alimentar necontrolat (*Binge-Eating Disorder, BED*)

Criteriile de diagnostic pentru tulburările de comportament alimentar necontrolat sunt prezentate în tabelul 76 :

Tablul 76. *Criteriile de diagnostic pentru TCA necontrolat*

1. Episoade recurente de comportament alimentar necontrolat, caracterizate prin ingestia unei cantități excesive de alimente într-o perioadă scurtă de timp și cu senzația pierderii controlului asupra alimentării în timpul episodului.
2. Episoadele de comportament alimentar necontrolat sunt asociate cu cel puțin trei dintre următoarele : ingestia alimentelor se realizează mult mai rapid decât în mod normal, ingestia de alimente se realizează până la senzația inconfortabilă de plin, se ingerează mari cantități de alimente fără existența senzației de foame, ingestia alimentelor se face în singurătate, deoarece pacientul se simte jenat de cât de mult mănâncă, apar sentimente de autodezgust, de depresie sau de vinovăție din cauza comportamentului alimentar necontrolat.
3. Stare importantă de stres cauzată de comportamentul alimentar necontrolat.
4. Episoadele de comportament alimentar necontrolat apar, în medie, cel puțin două zile pe săptămână într-o perioadă de 6 luni.
5. Ingestia necontrolată de alimente nu este asociată cu utilizarea regulată a comportamentelor compensatorii de evitare a creșterii în greutate (evacuare, restricție alimentară, exercițiu fizic excesiv).

Persoanele cu tulburări ale comportamentului alimentar de tip supraalimentare prezintă frecvent episoade de pierdere a controlului asupra ingestiei alimentare, cu simptome asemănătoare celor din bulimie. Principala diferență este că indivizii cu tulburări de comportament alimentar necontrolat nu elimină excesul de calorii. Astfel, mulți dintre aceștia prezintă exces ponderal pentru vârsta și înălțimea lor. Sentimentele de autodezgust și rușine asociate cu această boală pot conduce din nou la ingestia necontrolată de alimente, creând un ciclu de comportamente alimentare necontrolate.

NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE

Dumitru D. Brănișteanu

Neoplazia endocrină multiplă (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) este definită ca o sumă de afecțiuni moștenite, caracterizate prin coexistența unor tumori cu progresie lentă sau hiperplazia a două sau mai multe glande endocrine la același subiect. Cele două forme majore de MEN (tabelul 78) sunt: MEN 1, cunoscut sub numele de sindrom Wermer și caracterizat prin apariția asociată de tumori ale glandelor paratiroide, pancreasului endocrin și adenohipofizei, și MEN 2 sau sindromul Sipple, caracterizat aproape invariabil de prezența carcinomului medular tiroidian (*medullar thyroid carcinoma*, MTC).

Există trei variante mari de MEN 2, cunoscute sub denumirile de MEN 2A, MEN 2B (sindrom Wagenmann-Froboese sau sindrom Gorlin) și cancer medular tiroidian familial izolat (*familial medullary thyroid cancer*, FMTC). În MEN 2A (variantea cea mai frecvent întâlnită), apariția MTC se asociază cu feocromocitom și tumori ale glandelor paratiroide. În MEN 2B, glandele paratiroide sunt de regulă indemne, iar subiecții au un habitus marfanoid și prezintă neurinoame mucoase, fibre corneene medulate și megacolon, din cauza disfuncției sistemului nervos vegetativ intestinal. FMTC este caracterizat prin MTC solitar și, deși poate fi considerat o formă distinctă a MEN 2, nu corespunde definiției MEN din cauza localizării uniglandulare a leziunii. Localizările afectărilor glandulare din MEN 1 și MEN 2 se pot suprapune la anumiți pacienți, generând forme „hibride” de MEN, ca, de exemplu, asocierea de tumori ale insulelor Langerhans cu acromegalie și feocromocitom. Alte sindroame care pot uneori asocia neoplazii endocrine multiple sunt listate în tabelul 78.

Recent, s-au localizat genele a căror mutație generează diverse forme de MEN (tabelul 79), toate formele de MEN fiind afecțiuni genetice autozomal dominante, cu penetranță incompletă.

Tabelul 77. *Forme clinice de MEN și incidența asocierilor din cadrul sindroamelor*

Tipul de MEN	Asociere	Asociere	Incidență	
			Benign	Malign
MEN 1 (sindrom Wermer)				
		Hiperparatiroidism	80 %	
		Tumori pancreatice	75 %	
		Gastrinoame	20 %	30 %
		Insulinoame	20 %	5 %
		Tumori non-funcționale	< 5 %	< 5 %
		Tumori pituitare		
		Cromofob, non-secretant sau prolactinic	40 %	< 5 %
		Acromegalie	15 %	
		Cushing	5 %	
		Mixt	< 5 %	
		Acidofil prolactinic	< 5 %	
		Alte tumori		
		Adenoame carcinoide și bronhice	< 5 %	
		Lipoame/liposarcoame	5 %	
		Adenoame corticosuprenale	10 %	
MEN 2 (sindrom Sipple)	MEN 2A (cel mai frecvent)	MTC	97 %	
		Hiperparatiroidism	50 %	
		Feocromocitom	30 %	
	MEN 2B (5 % din MEN 2)	Neurinoame mucoase multiple	100 %	
		MTC	90 %	
		Habitus marfanoid	65 %	
		Feocromocitom	45 %	
	FMTC	MTC	100 %	
	Suprapuneri	Tumori pancreatice + feocromocitom	rare	
		Tumori pituitare + feocromocitom		
Alte forme de MEN	Sindrom von Hippel-Lindau	Hemangioblastom cerebeloretinian		
		Feocromocitom		
		Tumori pancreatice		
		Carcinom renal		
	Boală Recklinghausen	Tumori ale celulelor Schwann		
		Feocromocitom		
		Tumori carcinoide duodenale		

Tabelul 78. Neoplazia endocrină multiplă – mutații genetice

Tip de MEN	Transmitere	Cromozom	Gena	Proteina aminoac.	Mecanism
MEN 1	autozomal dominantă	11	11q13 menină	Menină	Inactivarea unei gene supresive a proliferării
MEN 2A	„	10	10q11 protooncogen RET mutație <i>missens</i> 8 codoni (99%)	RET Cisteină	Autofosforilarea receptorului tirozin kinazic ce determină proliferarea
MEN 2B	„	„	10q11 protooncogen RET mutație punctiformă codon 918 (95%)	RET Met-thre	„
FMTC	„	„	10q11 protooncogen RET mutație <i>missens</i> 8 codoni (99%)	RET Cisteină	„
Von Hippel-Lindau		3			
Recklinghausen		17	Genă pentru NGFR	NGFR	

RET = tirozin kinază de receptor, NGFR = receptor pentru *Nerve Growth Factor*

Neoplazia endocrină multiplă tip 1

Genetică, etiologie

Neoplazia endocrină multiplă tip 1 (MEN 1) este o afecțiune ereditară caracterizată prin apariția de: tumori cu evoluție lentă ale glandelor paratiroide (cel mai frecvent – hiperparatiroidism primar multiglandular), ale pancreasului endocrin (cel mai frecvent – gastrinom) și ale adenohipofizei (cel mai frecvent – adenom cromofob nefuncțional, vezi tabelul 78). Marea majoritate a cazurilor de MEN 1 apar în context familial. Afecțiunea se transmite autozomal dominant, deși poate apărea sporadic în rare cazuri. Recent, s-a descris prin tehnică de *linkage analysis* prezența unui locus în regiunea cromozomială 11q13 (brațul lung al cromozomului 11), care este asociat unei predispoziții crescute pentru MEN 1 (tabelul 79). Mutațiile la acest nivel determină imposibilitatea expresiei meninei, proteină nucleară de 610 aminoacizi cu rol în inhibiția creșterii și proliferării celulare, prin interacțiunea cu JunD și cu SMAD 3, factori de transcripție din grupul jun/fos, respectiv din cascada de mesageri TGF- β -dependentă. Mutația inactivatoare are loc în două etape. În perioada embrionară, o primă mutație, silențioasă, are loc la nivelul unei singure alele a genei meninei. A doua mutație, somatică (de obicei, deleție), apare la nivelul celei de-a doua alele în țesuturi predispuse la mutație (paratiroidă, hipofiză,

pancreas endocrin), determinând inactivarea expresiei meninei, cu proliferarea aberantă a celulelor mutante. Mutații ale genei MEN 1 sunt întâlnite frecvent la nivelul unor tumori endocrine sporadice izolate, cum ar fi adenoamele paratiroidiene, gastrinoamele, insuli-noamele, carcinoidele bronșice și tumorile hipofizare.

Incidența, vârsta debutului

Dintre toți pacienții cu hiperparatiroidism primar, unii autori descriu între 2 și 4 % ca având MEN 1, alții descriind incidențe de până la 18 %. La 80 % dintre pacienții cu MEN 1 semnele clinice apar abia în decada a cincea.

Manifestări clinice

Manifestările clinice depind de localizarea tumorilor și de secreția acestora.

Tumori ale glandelor paratiroide

Hiperparatiroidismul primar apare la peste 95 % dintre pacienții cu MEN 1. De obicei, hiperparatiroidismul primar reprezintă prima localizare tumorală diagnosticată în MEN 1. Uneori, hipercalcemia, nefrolitiază și chiar *osteitis fibrosa cystica* pot fi descoperite incidental, la pacienți asimptomatici. Pacienții pot ocazional descrie simptomatologie care poate apărea în hipercalcemie, cum ar fi poliurie, polidipsie, constipație, grețuri. Investigațiile biochimice pun în evidență hipercalcemia, care apare de obicei în prezența unor nivele normale sau scăzute de fosfat și a unor nivele crescute de parathormon (PTH) seric. Tehnici de vizualizare (ecografia tiroidiană, computer tomografia și RMN a regiunii cervicale anterioare, scintigrafia cu taliiu, tehnetiū și sesta-MIBI) pot uneori localiza glande paratiroide de dimensiuni mari (vezi subcapitolul „Hiperparatiroidismul”). De obicei, toate cele 4 paratiroide sunt afectate, apărând adenoame multiple sau hiperplazie difuză, deși nu se poate face întotdeauna o diferențiere histologică clară a celor două forme.

Tumori enteropancreatice

Tumorile enteropancreatice endocrine ca parte integrantă a sindromului MEN 1 sunt de obicei tumori multiple de dimensiuni mici, localizate cel mai frecvent în coada pancreasului. Deși la majoritatea pacienților apar secreții hormonale multiple, fiecare dintre acești hormoni sunt secretați de obicei (în 79 % dintre cazuri) de tumori separate la același pacient. Tumorile care apar în MEN 1 sunt fie secretorii, determinând un sindrom endocrin (gastrinom, insulinom, VIP-om), fie mute hormonal.

Gastrinoame

Reprezintă peste 50 % dintre tumorile pancreatice endocrine din MEN 1. Din cauza ulcerelor peptice multiple, severe și recidivante, care pot perfora (sindrom Zollinger-Ellison), cât și a potențialului lor de malignizare, gastrinoamele constituie cauza majoră de morbiditate

și mortalitate din MEN 1. Semnele clinice de ulcer peptic apar frecvent însoțite de diaree și steatoree. 25% din totalul sindroamelor Zollinger-Ellison sunt date de gastrinoame apărute în contextul MEN 1. Deși potențialul lor de malignizare este comparabil cu cel al gastrinoamelor sporadice, gastrinoamele din MEN 1 care malignizează au o evoluție mai puțin agresivă. Diagnosticul pozitiv de gastrinom se pune prin măsurarea nivelurilor crescute de gastrină *à jeun*, în condiții de secreție acidă gastrică bazală crescută. Diagnosticul diferențial dintre sindromul Zollinger-Ellison și alte cauze de hipergastrinemie poate fi ajutat de teste provocative (secretină 2 unități/kg sau infuzie calcică 4 mg/kg/h, timp de 3 ore). Sunt frecvent necesare investigații complexe de localizare tumorală, mai ales în cazurile relativ numeroase de gastrinoame mici, multiple și extrapancreatice, localizate în regiunea submucoasă duodenală. Totuși, ultrasonografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, angiografia abdominală selectivă și cateterismul venos etajat îmbunătățesc rareori rata succesului chirurgical. Dozarea selectivă venoasă pe cale transhepatică poate face diferența între hipersecreția localizată și cea difuză, provenind din focare multiple, permițând în acest fel, în anumite cazuri, rezecția pancreatică limitată. Scintigrama cu indium octreotid poate de asemenea localiza gastrinoamele, deoarece acestea posedă adesea receptori pentru somatostatina. Ca tehnici de localizare se mai pot folosi ultrasonografia endoscopică sau intraoperatorie, injectarea selectivă arterială cu secretină urmată de *sampling* pentru gastrină din vena hepatică. În ciuda tuturor eforturilor de localizare, aproape jumătate dintre gastrinoame nu sunt găsite preoperator și trebuie căutate intraoperator.

Insulinoame

Apar la aproximativ 1/3 dintre pacienții cu MEN 1 și tumori pancreatice. Pot apărea în asociere cu gastrinoame, concomitent sau succesiv. Pacienții pot descrie simptomatologie caracteristică hipoglicemiei (transpirații, tremor, palpitații, amețeli, foame, lipotimie, comă). Investigațiile biochimice indică nivele crescute ale insulinei, proinsulinei și peptidului C plasmatic, concomitent cu valori scăzute ale glicemiei. Majoritatea insulinoamelor din MEN 1 sunt mici și multiple, de aceea localizarea preoperatorie prin metode analoge cu cele utilizate pentru gastrinoame nu e întotdeauna însoțită de succes.

Glucagonoame

Apar rar în asocierile din MEN 1.

Vip-oame (VIP = vasoactive intestinal polypeptide)

Apar: diaree apoasă, hipopotasemie și aclorhidrie (sindromul Verner-Morrison sau sindromul VIP-om). Sunt rareori asociate în MEN 1, asemenea glucagonoamelor.

Pp-oame

Aceste tumori care secretă polipeptidul pancreatic (PP) sunt asimptomatice, dar se pot întâlni frecvent în cadrul MEN 1. Determinarea nivelurilor de PP este folosită ca marker în detectarea tumorilor pancreatice din MEN 1.

Tumori pituitare

Se întâlnesc frecvent. Simptomele clinice depind de dimensiunile tumorii (sindromul tumoral) și de tipul de secreție (sindrom endocrin). Diagnosticul se pune pe baza tehnicilor imagistice (CT sau RMN a regiunii selare) și măsurarea nivelurilor serice ale hormonilor pituitari care ar putea eventual să fie secretați de tumoră (GH, PRL, ACTH) (vezi subcapitolul „Tumori hipofizare”).

Alte asocieri tumorale

Tumori carcinoide

Localizate în bronșii, la nivelul tractului gastrointestinal, în pancreas sau în timus. Majoritatea pacienților sunt inițial asimptomatici, sindromul carcinoid apărând de obicei tardiv, când tumora a metastazat deja la nivel hepatic.

Tumori corticosuprarenale asimptomatice

Incidența lor este relativ crescută în MEN 1 (până la 40% după unii autori). Extrem de rar, aceste tumori pot fi funcționale, secretând atât gluco-, cât și mineralocorticoizi.

Tumori tiroidiene

La pacienții cu MEN 1 s-au raportat adenoame tiroidiene, guși și carcinoame tiroidiene, probabil din cauza incidenței mari a acestor afecțiuni tiroidiene în populația generală.

Neoplazia endocrină multiplă tip 2 și cancerul familial medular al tiroidei

Genetică, etiologie, clasificare

Aproximativ un sfert dintre carcinoamele medulare tiroidiene (*medullary thyroid carcinomas*, MTC) sunt familiale, putând fi incluse în sindromul neoplazic endocrin multiplu de tip 2 (*multiple endocrine neoplasia type 2*, MEN 2). Forma cea mai frecvent întâlnită este cea care asociază cancerul medular tiroidian (MTC) cu feocromocitomul și hiperparatiroidismul, dar fără anomalii morfotipice, denumită MEN 2A sau sindromul Sipple. MTC apare mai puțin frecvent în asocierie cu feocromocitomul și anomaliile morfotipice, dar fără hiperparatiroidism, în cadrul sindromului MEN 2B sau al sindromului Wagenmann-Froboese (tabelul 78). În final, se descrie și o formă familială izolată de cancer medular tiroidian (*isolated familial medullary thyroid carcinoma*, FMTC). MEN 2 reprezintă o afectare autozomal dominantă a crestei neurale, cauzată de mutații germinale ale proto-oncogenului RET (în regiunea pericentromerică a cromozomului 10), protooncogenul RET codifică un receptor tirozin kinazic (RET) (tabelul 79), care este activat de interacțiunea sa cu receptori activați ai GDNF (*glial derived neurotrophic factor*). Aceste mutații cauzează activarea constitutivă, continuă, non-ligand dependentă a receptorului

tirozin kinazic și proliferarea aberantă a celulelor ce prezintă mutația. La majoritatea familiilor cu MEN 2A și la 2/3 din familiile cu FMTC s-a descris prezența de mutații antisens la nivelul regiunii cisteinice situate în domeniul extracitoplasmatic al RET, favorizând dimerizarea și activarea acestuia. La majoritatea familiilor cu MEN 2B s-a identificat o mutație punctiformă determinând înlocuirea unui radical de metionină cu altul de treonină în regiunea tirozin kinazică, intracitoplasmatică a RET, determinând activarea acestuia fără a se mai dimeriza cu alt receptor RET.

Manifestări clinice

MTC

Această tumoră a celulelor tiroidiene parafoliculare C, producătoare de calcitonină (vezi subcapitolul „Cancerul tiroidian”) reprezintă afecțiunea glandulară neoplazică cea mai frecvent întâlnită atât în MEN 2A, cât și în MEN 2B. 25% dintre MTC sunt familiale, dintre care 50% sunt izolate, 45% se întâlnesc în contextul MEN 2A și 5% în contextul MEN 2B. MTC din MEN 2B este în general cel mai agresiv, apărând mai precoce (frecvent mai devreme de vârsta de 5 ani). MTC din MEN 2 tinde să fie multicentric, concentrat în treimea superioară a glandei tiroide. Clinic, pot apărea mase tumorale locale sau metastatice (ganglionare sau la distanță – ficat, pulmon, os) și/sau simptomatologie cauzată de substanțele active hormonal care pot fi secretate de tumoră. Spectrul secretor al MTC poate fi extrem de larg, incluzând, pe lângă calcitonină, hormoni polipeptidici (ACTH, β -endorfina, somatostatina, VIP, cromogranina), amine și enzime bioactive (dopamina, dopadecarboxilaza, histaminaza, serotonina) sau alți produși secretori (antigen carcinoembrionar, melanina, *nerve growth factor*, prostaglandine). MTC mai poate fi și asimptomatic, eventual descoperit în contextul MEN 2. În aceste cazuri, este util testul *screening* de stimulare la pentagastrină a secreției de calcitonină.

Feocromocitomul

Feocromocitoamele, de obicei bilaterale și multifocale, sunt frecvent întâlnite în MEN 2 (incidență între 50 și 70%). Ele au de obicei un debut tardiv, apărând după diagnosticarea MTC sau a hiperparatiroidismului. Au o tendință la recidivă. Diagnosticul se pune în urma suspiciunii clinice (hipertensiune în crize, cefalee, palpitații, diaforeză), pe baza măsurării catecolaminelor urinare și plasmatice și a metaboliților acestora, cât și prin metode de vizualizare (scintigrafie cu MIBG sau indium octreotid, CT, RMN) și cateterism (vezi subcapitolul „Feocromocitomul”).

Hiperparatiroidismul

Apare mult mai rar în MEN 2A decât în MEN 1 și anecdotic în MEN 2B. Se observă mai curând o hiperplazie decât o dezvoltare adenomatoasă a paratiroidelor, mai puțin severă decât în MEN 1. Hiperparatiroidismul sau complicațiile sale pot reprezenta forma de debut a MEN 2A înainte de MTC.

Anomalii morfogenetice

Caracteristice pentru MEN 2B.

Neurinoame mucoase – se datorează proliferării fibrelor nervoase submucoase. Apar cvasiconstant în MEN 2B. Neurinoamele au o distribuție centrofacială și apar foarte precoce, uneori de la naștere. Sunt localizate cel mai frecvent în cavitatea bucală (limbă, buze, mucoasă bucală), dar pot apărea și pe pleoape, conjunctivă și cornee. Neurinoamele pot fi găsite în ganglionii din tractul gastrointestinal (ganglioneuromatoză gastrointestinală), fiind uneori cauza unor tulburări funcționale: disfagie și megacolon, cu diaree sau constipație.

Habitus marfanoid – apare la aproximativ 2/3 dintre pacienții cu MEN 2B. Pacienții sunt înalți, slabi, cu brațe, picioare și degete lungi, articulații laxe și musculatura slab reprezentată și hipotonă. Spre deosebire de sindromul Marfan adevărat, pacienții cu MEN 2B nu posedă anomalii aortice, subluxație de cristalalin, homocistinurie sau anomalii mucopolizaharidice.

Alte anomalii

Caracteristice pentru MEN 2A.

Amiloidoza de tip lichen cutanat – leziune eritematoasă pruriginoasă apărută de obicei concomitent cu MTC în MEN 2A.

Maladia Hirschprung – megacolon congenital.

Diagnostic: *screening* clinic și genetic.

Diagnosticarea MEN 1 și MEN 2A are loc, în prezent, în jurul decadei a patra de viață, dar *screening*-ul familial a scăzut semnificativ vârsta diagnosticării. Datorită neurinoamelor multiple prezente la vârste mici în majoritatea cazurilor, MEN 2B este în general diagnosticat mai devreme. În cazul când MEN este suspectat, *screening*-ul clinic extensiv pentru depistarea leziunilor endocrine implică dozări hormonale și tehnici imagistice (figura 82).

În prezență de tumori endocrine izolate cu hiperparatiroidism, feocromocitom, tumori pituitare și suprarenale izolate, *screening*-ul complet pentru MEN este de obicei indicat doar când istoricul familial este sugestiv. Hiperplazia paratiroidiană difuză sau adenoamele paratiroidiene multiple găsite la intervenția chirurgicală, hiperparatiroidismul recidivant sau feocromocitoamele cu localizări multiple cresc probabilitatea existenței unui MEN, și atunci *screening*-ul hormonal și genetic sunt justificate, chiar dacă pacienții nu au un istoric familial semnificativ sau asocieri glandulare patologice sugestive. Ori de câte ori se diagnostichează tumori endocrine pancreatice, MTC sau neurinoame mucoase, *screening*-ul complet pentru MEN 1, respectiv MEN 2A și MEN 2B devine obligatoriu. Dubla asociere tumorală implică, de asemenea, *screening*-ul pentru MEN. Când diagnosticul de MEN este foarte probabil, acesta trebuie verificat genetic. Mutațiile depistate pe cromozomii 11 și 10 prin tehnici PCR și *linkage analysis* pot extinde diagnosticul la rudele de gradul I, chiar dacă acestea sunt asimptomatice. Membrii familiei la care s-au depistat mutații trebuie urmăriți clinic și hormonal o dată pe an pentru diagnosticul precoce de MEN.

Screening-ul genetic este actualmente utilizat de rutină în cazul mutațiilor protoonco-genului RET din MEN 2 și CMT izolat familial (figura 82). Purtătorii mutației sunt candidați pentru tiroidectomie profilactică, deoarece riscul lor de a dezvolta proliferări aberante ale celulelor parafoliculare C într-un anumit moment al vieții se apropie de 100%.

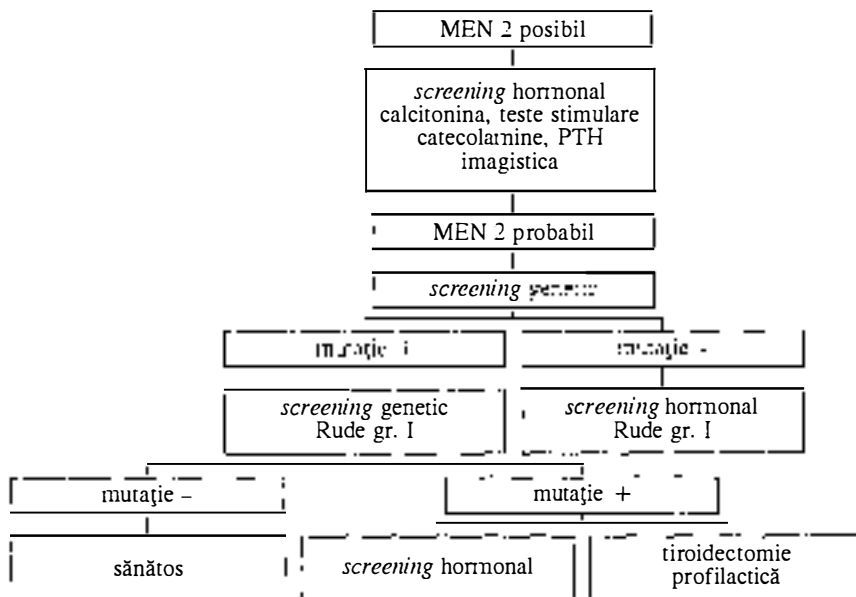


Figura 82. Diagnosticarea MEN 2 : screening clinic și genetic

Prognostic și tratament

Din cauza riscului înalt de malignitate a CMT și a complicațiilor acute din feocromocitom, prognosticul e mai rezervat în MEN 2. Morbiditatea și mortalitatea din MEN 1 sunt cauzate mai ales de tumorile endocrine pancreatice, cu precădere de gastrinom. Hiperparatiroidismul contribuie și el la morbiditate atât în MEN 1, cât și în MEN 2A. Aceste date subliniază importanța diagnosticului și terapiei precoce în MEN, înaintea apariției complicațiilor hormonale, tumorale și metastatice. *Screening*-ul are tocmai acest rol, de a detecta aceste afecțiuni endocrine multiple într-un stadiu incipient, îmbunătățindu-se astfel prognosticul de evolutivitate.

Terapia componentelor tumorale individuale ale MEN urmează procedurile general acceptate pentru fiecare neoplazie, discutate în detaliu în alte capitole ale cărții. Terapia de elecție este intervenția chirurgicală. În cazul CMT, al hiperparatiroidismului, tumorilor pancreatice și feocromocitomului, intervenția trebuie să fie mai radicală din cauza potențialului mai înalt de metastazare sau recidivă. Transplantul postoperator al paratiroidelor, când se efectuează, trebuie urmărit cu multă atenție, din cauza riscului crescut de hipersecreție a parathormonului de către greafă. Pentru identificarea unei mutații a protoonco-genului RET la membri ai familiei cu risc înalt de MEN 2 (mai ales forma MEN 2B),

este indicată o cât mai precoce tiroidectomie profilactică (chiar la 5 ani), în acest fel scăzându-se la minimum morbiditatea și mortalitatea. Terapia de elecție a tumorilor pituitare rămâne adenomectomia transsfenoidală. Înainte de intervențiile chirurgicale se poate utiliza terapie medicamentoasă specifică. Chimioterapia sau iradierea sunt rezervate cazurilor inoperabile (tabelul 79).

Tabelul 79. *Terapie non-chirurgicală în tumori MEN*

Tumora	Gastrinom	Insulinom	Adenom hipofizar	MTC
Tratament specific	Cimetidina Ranitidina Omeprazol Octreotid	Regim carbohidrat Diazoxid Octreotid	Bromocriptina Octreotid	¹³¹ I-MIBG (minoritate)
Tratament non-specific	Streptozotocina 5-fluorouracil Interferon	Streptozotocina	Iradiere	¹³¹ I (ineficient) iradiere externă Adriamicină Cis-platinum Etopozid

SINDROAMELE ENDOCRINE PARANEOPLAZICE

Bogdan Gălușcă

Definiție

Ansamblu de manifestări clinice și/sau biologice asociate unei producții excesive de substanțe cu proprietăți hormonale la nivelul unor celule tumorale provenind dintr-un țesut care, fiziologic, nu reprezintă o sursă importantă a secreției hormonale în cauză.

Generalități

Conceptul de secreție hormonală ectopică presupune o cunoaștere completă a tuturor situsurilor de secreție ale unui hormon, ceea ce este dificil de realizat. Identificarea sindroamelor endocrine paraneoplazice se datorează, în mare parte, dozajelor radioimunologice și biologice.

Criteriile de diagnostic includ :

- criteriul evolutiv – dispariția manifestărilor în cazul ablației tumorale și reapariția acestora în caz de recidivă ;
- identificarea hormonului/mARN hormonal în celulele tumorale ;
- evidențierea unui gradient arteriovenos al concentrației hormonale la nivelul tumorii.

Termenul „secreție hormonală ectopică” se impune a fi utilizat cu atenție întrucât o mare parte dintre acești hormoni pot fi secretați în mod fiziologic, în cantități mici în celulele de origine ale țesutului tumoral (de exemplu, ADH, ACTH, calcitonină la nivelul mucoasei bronșice, PTHrp la nivelul tegumentelor etc.).

Hormonii secretați de tumorile „non-endocrine” au în general o structură peptidică (tabelul 80). Hormonii steroizi și tiroidieni sunt secretați doar de către teratoame care au în structura lor elemente glandulare (de exemplu, *struma ovarii*). Singura excepție o constituie secreția 1,25 coledalciferolului în unele limfoame.

Secrețiile hormonale paraneoplazice prezintă câteva trăsături comune :

- producția frecventă a unor precursori polipeptidici cu activitate biologică redusă face ca manifestările clinice să apară odată cu atingerea unor dimensiuni tumorale importante (excepție : carcinomul bronșic secretant de ACTH) ;
- anumite tumori pot mima clinic un exces hormonal prin secreția unor substanțe cu o structură asemănătoare hormonului responsabil în mod normal de astfel de manifestări (hipercalcemie malignă – PTHrp, hipoglicemie – IGF-2).

Tabelul 80. *Hormoni secretați în sindroamele paraneoplazice*

Hormoni hipercalcemianți	PTH <i>related peptide</i> PTH 1-84 1-25(OH)D ₃
Hormoni hipofizari	ACTH GH Prolactina FSH
Hormoni placentari	HCG Hormonul lactogen placentar
Hormoni hipotalamici	CRH GHRH ADH
Hormoni gastrointestinali	Somatostatina GRP, gastrina, VIP, motilina Insulina
Alți hormoni	IGF-2 Calcitonina <i>Fibroblast growth factor 23</i> Eritropoetina Renina TNF α , IL ₁ , IL ₆ , TGF α și β

Sursa : după Raffin-Sanson *et al.*, 2003.

Sindromul Cushing. Secreția ectopică de ACTH

Remarcată prin frecvența relativ mare, secreția ectopică de ACTH a constituit punctul de plecare al acestui concept.

Tabloul clinic este cel al unui sindrom Cushing sever cu evoluție rapidă, în care predomină semnele de catabolism proteic – amiotrofie, stare generală alterată, hipertensiune, edeme, hipokaliemie cu alcaloză, uneori diabet. Melanodermia este frecvent asociată.

Nivelele serice de ACTH și cortizol sunt în general mai mari decât în boala Cushing hipofizară și neinfluențate de testele dinamice : frenaj cu doze mari de dexametazonă, test la CRH.

Există și secreții ectopice de ACTH „oculte” sau „cronice” în care simptomatologia se instalează progresiv : tumori carcinoide bronșice cu grad înalt de diferențiere neuro-endocrină. Comportamentul biologic asemănător cu cel al tumorilor hipofizare face ca diagnosticul diferențial să fie dificil.

Clinic și biologic pot fi diferențiate două tipuri de secreție ectopică de ACTH : cu fenotip corticotrop (structura POMC de tip hipofizar) ; fără fenotip corticotrop (expresia genică a POMC este anormală), pentru care termenul secreție aberantă de ACTH este mai potrivit.

Particularități diagnostice : în general, secreția ectopică de ACTH nu răspunde la stimulii clasici (CRH, vasopresina, metopirona) și este insensibilă la administrarea de dexametazonă. Identificarea POMC intact reprezintă un argument diagnostic pentru o tumoră neuro-endocrină agresivă. Absența sa nu elimină posibilitatea secreției ectopice de ACTH la nivelul unui carcinom bronșic bine diferențiat.

În cazul secrețiilor oculte de ACTH, localizarea sursei devine dificilă și impune practicarea cateterismului de sinus pietros, manevră care permite distincția între o secreție hipofizară și una non-hipofizară de ACTH.

Datorită fenotipului particular, unele dintre aceste tumori pot fi vizualizate prin octreoscan (scintigrafie cu pentetrotide marcat). În aceste situații, secreția poate fi frenată de analogi de somatostatină.

Secreția ectopică de CRH

Doar câteva cazuri au fost descrise în literatura de specialitate (carcinoame anaplastice pulmonare, cancere de prostată, CMT, tumori carcinoide).

Tabloul clinic al hiperkortizolismului generat este asemănător cu tabloul clasic al hipersecreției ectopice de ACTH. Nivelele plasmatiche de ACTH și CRH sunt crescute semnificativ. Cateterismul de sinus pietros demonstrează originea hipofizară a secreției de ACTH. Testul de frenaj cu doze mari de dexametazonă este negativ.

Tratamentul trebuie adaptat în funcție de particularitățile cazului : localizare, tipul, stadiul tumorii secretante : exereză chirurgicală și/sau polichimioterapie. Secreția de ACTH și semnele de hiperkortizolism regresează odată cu răspunsul tumoral. Când tratamentul tumorii este imposibil sau insuficient, hiperkortizolismul trebuie controlat prin tratament medicamentos : anticortizolice de sinteză (mitotane, ketoconazol sau aminoglutetimid), somatostatin retard (control al producției de ACTH). Suprarenalectomia bilaterală devine uneori singura soluție.

Hipercalcemia tumorală malignă

Hipercalcemia reprezintă cea mai frecventă complicație endocrină asociată patologiei tumorale, ea fiind întâlnită la 20% dintre pacienții cu cancer. În afara hipercalcemiilor secundare metastazelor osteolitice, unele tumori maligne sunt responsabile de o hipercalcemie paraneoplazică dezvoltată prin producerea unor factori stimulanți ai activității osteoclastice : PTHrp cel mai frecvent, 1-25(OH)D, PTH ectopic etc.

Hipercalcemia paraneoplazică apare cel mai adesea sub forma unui tablou clinic acut care asociază : semne neurologice (confuzie, delir, crize comițiale, comă), digestive (greturi, vărsături), sindrom poliurolidipsic cu deshidratare. Hipercalcemia survine într-un stadiu avansat al bolii și constituie un element de prognostic sever. Cancerele epidermoide pulmonare, cancerul de sân și mielomul multiplu acoperă 50% dintre cazurile de hipercalcemie paraneoplazică.

Hipersecreția de PTHrp (80% dintre cazuri) prezintă un tablou biologic de hiperparatiroidie primară : hipofosforemie, hipercalcemie, creșterea AMPc nefrogen, însă PTH și 1-25(OH)D sunt scăzute. Poate fi observată și o insuficiență renală.

În cazul limfoamelor, hipercalcemia este datorată unei producții excesive de 1-25 OH vitamină D. Nivelul PTH este scăzut. Un tablou asemănător poate fi întâlnit în sarcoidoză. Glucocorticoizii constituie în acest caz un tratament eficient.

Tratamentul hipercalcemiei maligne reprezintă o urgență, ținând cont de caracterul adesea sever și acut al hipercalcemiei maligne, și presupune rehidratare prin aport hidrosodat, perfuzie i.v. de bisfosonați (pamidronat 60-90 mg) adaptată în funcție de nivelul calcemiei.

Sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic – SIADH (Sindromul Schwartz-Bartter)

Reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de hiponatremie de diluție.

Cel mai adesea, SIADH este asimptomatic, însă intoxicația hidrică asociată hipoosmolalității plasmatică și hiponatremiei poate determina manifestări neurologice (vezi capitol hipofiză).

Tabloul biologic cuprinde : hiponatremie, hipoosmolalitate plasmatică, natriureză crescută, osmolalitate urinară crescută în absența cirozei, insuficienței cardiace, depleției volumice. Funcțiile renală, suprarenală și tiroidiană sunt normale. Dozarea ADH prin tehnică RIA nu este încă una fiabilă, însă pentru diagnosticul SIADH nu reprezintă o necesitate.

Cauzele de hiponatremie la pacienții cu cancer sunt multiple : insuficiență hepatică, insuficiență renală, hipotiroidie, pierderi digestive excesive de lichide și electroliți, insuficiență suprarenală, medicație. Cancerul bronșic cu celule mici, secretante de ADH și neurofizine, sunt responsabile de 60 % dintre SIADH. Asocierea SIADH a fost descrisă și în : melanom, cancer gastrointestinal, ORL, cancer uterin, de sân, de prostată, sarcoame, timoame etc. Prezența SIADH nu modifică prognosticul bolii canceroase.

Creșterea peptidului natriuretic auricular (ANP) și supresia aldosteronului apar ca o consecință a expansiunii volumului hidric intra- și extracelular și explică natriureza din SIADH. Creșterea ANP poate avea și origine tumorală, asociindu-se hipersecreției de ADH.

Tratamentul etiologic vizează tumora în cauză. Când natremia devine simptomatică (< 130 mEq/l), o restricție hidrică de 500 ml/24 h este în general eficientă, permițând o creștere lentă a natremiei. În situațiile în care prognosticul vital este amenințat, se impune un tratament cu soluții hiperosmolare în asociere cu furosemid i.v., cu supravegherea atentă a natriurezei și a kaliemiei. Creșterea prea rapidă a natremiei poate duce la o encefalopatie hipertonică. În cazurile în care restricția hidrică este imposibilă, se poate recurge la un tratament medicamentos : difenilhidantoina, litiu, demeclociclină sau, mai nou, antagoniști ai receptorilor V_2 ai vasopresinei.

Acromegalia

În literatura de specialitate au fost descrise aproximativ 50 de cazuri de acromegalie secundare unei secreții hormonale ectopice : GH-RH extrahipotalamic sau GH ectopic (un singur caz!).

În cazul unei secreții ectopice de GH-RH, tabloul clinic este, cu excepția sindromului tumoral, identic cu cel al unui adenom somatotrop (vezi capitolul „Hipofiza”). Tumorile respective sunt simptomatice în jumătate dintre cazuri și relativ ușor de localizat : carcinoide bronșice și digestive (70 % dintre cazuri), cancer de pancreas, anaplastice pulmonare, feocromocitoame. GH-RH plasmatic este constant crescut (> 300 pg/ml), iar identificarea izoformei permite în general diferențierea față de secreția hipotalamică. Tratamentul de elecție

constă în exereza chirurgicală a tumorii. Când aceasta nu este posibil de realizat, tratamentul cu octreotid permite un control relativ bun al secreției de GH printr-un efect hipofizar direct.

Hipoglicemia tumorilor extrapancreatice

Manifestare paraneoplazică relativ rară, prezintă caracteristicile unei hipoglicemii organice. Apare *à jeun* și este însoțită de semne neuroglicopenice : obnubilare, confuzie, tulburări ale stării de conștiență, de comportament, crize comițiale, semne de localizare. Simptomatologia dispare după administrarea de glucoză. Este vorba despre tumori mezenchimatoase, de talie mare, cu localizare intratoracică, abdominală sau retroperitoneală. Cauza hipoglicemiei nu este încă bine definită : secreția de insulină, anticorpi antiinsulină, IGF-2 (*insulin like growth factor 2*). Tratatamentul etiologic implică exereza tumorii, iar cel simptomatic – GH, glucocorticoizi cu o eficacitate tranzitorie.

Osteomalacia paraneoplazică

Clinic, sindromul se manifestă la vârste medii prin dureri osoase, slăbiciune musculară proximală, cu o evoluție de lungă durată înainte de diagnosticare. Tumora în cauză secretă un factor circulant care inhibă reabsorbția tubulară de fosfați și, implicit, hidroxilarea în poziția 1 a vitaminei D. Tabloul biologic include : hipofosfatemie, hiperfosfaturie, FA crescute. Ca, PTH, 25(OH)D₂ sunt normale. 1,25 vitamină D este tipic scăzută. Osteomalacia poate fi confirmată prin biopsie osoasă. Sindromul dispare după ablația tumorii. Corecția hipofosfatemiei și a carenței în vitamina D ameliorează simptomatologia. Octreotidul are o eficiență tranzitorie.

Secreția ectopică de gonadotrofine

Detecția hCG sau a subunităților acestui hormon reprezintă un marker tumoral în cazul tumorilor germinale sau trofoblastice. Secreția poate deveni simptomatică, exprimându-se sub forma unei pubertăți precoce izosexuale la vârste tinere sau a unei ginecomastii la bărbatul adult.

Alte secreții hormonale ectopice

Prolactina și hormonul lactogen placentar (tumori non-trofoblastice) : calcitonina și CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) (insulinoame, VIP-oame, carcinoide, cancer de sân) : VIP, glucagon, somatostatina, polipeptid pancreatic, GRP, gastrina, colecistokinină (tumori bronsice, tumori carcinoide) : eritropoietina (hepatocarcinome, tumori cerebrale) ; renina (tumori bronsice, adenocarcinoame pancreatice, tumori ovariene).

Concluzii

Secrețiile hormonale ectopice reprezintă cele mai frecvente și mai studiate sindroame paraneoplazice. Gravitatea lor proprie este variabilă. În unele situații, simptomatologia endocrină o agravează pe cea a procesului malign. Alteori, aceste secreții sunt asimptomatice și pot constitui un marker prețios de diagnostic.

Diabetul zaharat

Carmen Vulpoi, Gabriel Ungureanu, Maria Christina Ungureanu

Definiție

Diabetul zaharat reprezintă un grup de dezordini metabolice având o manifestare esențială în comun : hiperglicemia. Indiferent de cauză (carență absolută sau relativă de insulină), evoluția sa este cronică, determinând perturbarea metabolismelor (inițial glucidic, ulterior lipidic, protidic, hidromineral și acidobazic) și ducând la lezarea cordului și a vaselor, a rinichilor, a nervilor și a ochilor.

Diagnosticul diabetului zaharat rezidă în măsurarea glicemiei. Criteriile de diagnostic au fost modificate în 1997 (detalii mai jos), cea mai importantă modificare fiind nivelul glicemiei à jeun (à jeun – pe nemâncate – este definit ca absența aportului caloric cu minimum 8 ore înainte), care a scăzut de la 140 mg/dl la 126 mg/dl. Valorile-prag au fost stabilite pornind de la pragul pentru complicațiile diabetului (tabelul 81) :

Tabelul 81. Criteriile de diagnostic al diabetului zaharat – recomandările ADA 1997/OMS 1999

Glicemie (mg/dl)	Normo-glicemie	Glicemie inadecvată		Diabet*
		Hiperglicemie moderată (glicemie à jeun modificată)	Toleranță patologică la glucide	
à jeun*	≤ 110	> 110 și < 126**		≥ 126***
la 2 ore după încărcarea cu glucoză	< 140		140–200	≥ 140 Simptome de diabet + glicemie întâmplătoare ≥ 200

* Val. prag diagnosticul necesită confirmarea într-o zi ulterioară.

** Pragul de creștere a riscului de boli cardiovasculare.

*** Pragul de apariție a microangiopatiei diabetice.

În 2003, Asociația Americană de Diabet (ADA) a scăzut pragul glicemiei à jeun modificate de la 110 la 100 mg/dl (> 100 mg/dl). Această modificare a criteriilor pornește de la capacitatea valorii glicemiei de a prezice diabetul, iar aplicarea ei ar duce la creșterea procentajului de subiecți cu intoleranță la glucide de la 7-10% (conform criteriilor din 1997) la 30-40%.

Frecvență

- cea mai frecventă boală metabolică, afectând aproximativ 5% din populația țărilor dezvoltate (însă peste 50% din cazuri rămân nediagnosticate), cu morbiditate crescută :
- 25% din cazurile noi de insuficiență renală cronică terminală sunt imputabile diabetului ;
- aproximativ 50% din amputațiile non-traumatice (20.000 de cazuri/an în SUA) au drept cauză diabetul ;
- principala cauză de cecitate în țările dezvoltate (> 5.000 de cazuri noi pe an în SUA).

Conform datelor OMS, în întreaga lume sunt diagnosticați cu diabet zaharat aproximativ 246 de milioane de pacienți (marea lor majoritate cu diabet zaharat tip 2). Până în 2025 se așteaptă ca acest număr să crească la 380 milioane, reprezentând 7,1% din populația adultă.

În România, aproximativ 5% din populație suferă de diabet zaharat confirmat, iar în fiecare an sunt diagnosticate alte peste 50.000 de persoane. În urma Programului Național de Evaluare a Stării de Sănătate procentul estimativ al celor afectați a crescut la 8%.

Date importante

- 1550 î.H. – prima referire la o atare suferință cunoscută, în Papirusul din Ebers ;
- 250 î.H. – Arataeus dă numele de diabet („curgere prin”) semnalând o boală cu polidipsie, poliurie și scădere în greutate ;
- 980-1037 – Avicenna – descrie complicațiile și evoluția bolii. Din aceeași perioadă datează și a doua denumire, „zaharat”, de la gustul dulce al urinei („mellitus” – miere) ;
- 1869 – Langerhans (student la medicină) descoperă insulele celulare ale pancreasului, dar nu poate explica funcția lor ;
- 1889 – Oskar Minkowski demonstrează legătura dintre DZ și pancreas (scoaterea pancreasului provoacă diabet la câini) ;
- 1921 – Nicolae Paulescu descoperă și extrage insulina (numită de el „pancreina”, rezultate publicate în *Archives Internationales de Physiologie*, Liège, Belgia), obținând primul patent pentru acest hormon ;
- 1922 – canadienii Fr.G. Banting (chirurg) și Ch.H. Best (student la medicină) anunță descoperirea insulinei ;
- 1923 – Banting și J. Macleod (profesor de fiziologie) primesc Premiul Nobel pentru medicină pentru descoperirea insulinei.

Prioritatea lui Paulescu este recunoscută 50 de ani mai târziu.

- 1922 – insulina este pentru prima dată administrată la om (Leonard Thompson, 14 ani, din Toronto. A mai trăit 13 ani – a murit de pneumonie la 27 ani) ;
- 1936 – Sir Harold Himsworth împarte diabetul în două grupe, în funcție de sensibilitatea la insulină ;
- 1955 – începe era medicamentelor antidiabetice orale ;
- 1963 – se reușește sinteza insulinei.

Tabelul 82. Clasificarea diabetului zaharat (1997)

<p>I. DIABET ZAHARAT TIP 1* Imuno-mediat Idiopatic</p> <p>II. DIABET ZAHARAT TIP 2*</p> <p>III. ALTE TIPURI SPECIFICE</p> <p>A. Defecte genetice de funcționare a celulelor β MODY 1 (mutație HNF-4α) MODY 2 (glucokinaza) MODY 3 (HNF-1α) MODY 4 (IPF-1) MODY 5 (HNF-1β) MODY 6 (NeuroD1) Diabet mitocondrial Altele</p> <p>B. Defecte genetice ale acțiunii insulinei Insulino-rezistența tip A Leprechaunism Diabet lipoatrofic Altele</p> <p>C. Boli ale pancreasului endocrin Pancreatita cronică Traumatism / pancreatectomii Neoplazie Fibroza chistică Hemochromatoză Altele</p> <p>D. Endocrinopatii Acromegalie Hipertiroidie Sd.Cushing Feocromocitom Hiperaldosteronism Glucagonom Somatostatinom Altele</p>	<p>E. Diabet zaharat indus de toxice sau medicamente Pesticide (Vacor, pentamină) Glucocorticoizi Hormoni tiroidieni Simpaticomimetice Diazoxid Tiazidice Fenitoina Alfa-interferon Altele</p> <p>F. Diabet zaharat indus de infecții Cytomegalovirus Rubeola congenitală Altele</p> <p>G. Forme rare imun-mediate Sindrom stiff-man Anticorpi ai receptorilor insulinei</p> <p>H. Alte sindroame genetice asociate cu diabet zaharat Sindrom Down Sindrom Klinefelter Sindrom Turner Sindrom Wolfram Ataxia Friedreich Coreea Huntington Distrofia miotonică Sindrom Lawrence-Moon și Beidel-Barter Sindrom Prader-Willi Profîria Altele</p> <p>IV. DIABET ZAHARAT GESTAȚIONAL</p>
---	--

MODY – *maturity onset diabetes in youth* ; HNF – *hepatocyte nuclear factor* ; IPF – *insulin promoter factor*

* Pacienți cu orice formă de diabet pot necesita tratament cu insulină într-o anumită etapă de evoluție. Utilizarea insulinei nu clasifică, prin ea însăși, diabetul.

Clasificare

În 1979, National Diabetes Data Group a realizat un consens standardizând definirea și nomenclatura diabetului zaharat, document care a fost preluat un an mai târziu de OMS. Această clasificare ridică cel puțin două probleme: clasificarea în diabet zaharat

insulino-dependent (IDDM) și insulino-independent (NIDDM) făcea dificilă încadrarea corectă a persoanelor cu NIDDM care erau tratate cu insulină, iar alte tipuri de diabet cu mecanism fiziopatologic specific în nici unul din cele două tipuri. În plus, definirea DZ se făcea pornind de la testul de toleranță la glucoză, test cu reproductibilitate scăzută și slab predictor al complicațiilor pe termen lung.

În 1997 un comitet internațional de experți a stabilit o nouă clasificare, mai puțin supusă confuziilor, care identifică patru tipuri de diabet : „tip 1” (numit înainte IDDM sau tip I, caracterizat prin distrugerea celulelor beta printr-un proces autoimun și ducând la deficit absolut de insulină), „tip 2” (fostul NIDDM sau tip II caracterizat prin insulino-rezistență în țesuturile periferice), „alte tipuri specifice” (DZ cu etiologii diverse cunoscute – defect genetic, fostul MODY sau maturity onset diabetes in youth, defecte ale acțiunii insulinei, boli pancreatice, diabet asociat cu alte endocrinopatii) și „diabet gestațional” (identificând femeile care dezvoltă diabet în timpul sarcinii) (tabelul 82).

Fiziopatologie

Rolul insulinei în organism

- favorizează pătrunderea transmembranară a glucozei în celule prin intermediul proteinelor transportoare (GLUT 1-5) ;
- asigură metabolizarea glucozei, intervenind în :
 - fosforilarea acesteia prin activarea hexokinazei ;
 - formarea de fructozo-1-6-difosfat prin activarea fosfo-fructozokinazei ;
- inhibă neoglucogeneza prin reducerea substratului disponibil (scade catabolismul proteic și lipidic și implicit cetogeneza) prin blocarea enzimelor glicogenetice hepatice ;
- inhibă glicogenoliza (prin inhibarea fosforilazei), stimulând glicogenosinteza (prin stimularea glicogen-sintetazei).

Efectele deficitului de insulină

Deficitul de insulină poate fi absolut – carență – sau relativ – exces de activitate a hormonilor hiperglicemianți –, având drept consecință utilizarea periferică insuficientă a insulinei, cu dublu efect : hiperglicemiant și de „foame celulară”.

Deficitul energetic celular va determina activarea surselor de glucoză ale organismului :

- stimularea glicogenolizei → accentuarea hiperglicemiei ;
- proteinoliza (cu eliberare de aminoacizi cetogeni) și lipoliza (cu creșterea acizilor grași liberi) → cetogeneza.

Hiperglicemia

- determină diureză osmotică exagerată (poliurie + glucozurie) ;
- care antrenează pierderi excesive de apă (deshidratare extracelulară), electroliți (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) și baze tampon, la aceste pierderi contribuind de asemenea

vărsăturile, diareea, transpirația excesivă (în caz de febră se pierd aproximativ 350 ml de apă la fiecare grad suplimentar), polipnee acidotică (> 150 ml/h).

Hipercetonemia (> 5 mEq/l \rightarrow 15-20 mEq/l, $N < 1$ mEq/l) este consecința :

- hiperproducției (cetogeneza consecutivă proteinolizei și lipolizei) ;
- utilizării insuficiente la periferie.

Deshidratarea excesivă consecutivă pierderilor lichidiene conduce la hipoTA cu scăderea irigației la nivel :

- renal \rightarrow insuficiență renală funcțională ;
- periferic \rightarrow hipoxie tisulară \rightarrow scade utilizarea periferică a glucozei \rightarrow hiperlactacidemie \rightarrow pH scăzut ;
- cerebral, asociind hipoxia și „foamea” energetică, ceea ce poate duce la comă.

Acidoza

- hiperproducție de cetoacizi (1/3 acid acetil-acetic + 2/3 acid beta-hidroxibutiric) și acid lactic, accentuând tulburările hidroelectrolitice (ieșirea din celulă a K^+ la schimb cu Na^+ și H^+) și determinând dispnee Küssmaul și astenie musculară (prin hipokaliemie) ;
- pierderi de baze – tampon consecutiv poliuriei.

Dezechilibrarea diabetului declanșează triada poliurie + polidipsie + polifagie la care se adaugă scăderea ponderală (prin proteinoliză și lipoliză) ; **decompensarea** asociază semne de dezechilibru hidro-electrolitic (deshidratarea accentuând pierderea în greutate) și acido-bazic (acidoză metabolică necompensată).

Complicațiile degenerative

Hiperglicemia cronică este factorul patogenetic cheie al complicațiilor degenerative ale diabetului, gravitatea leziunilor fiind proporțională cu gradul și durata hiperglicemiei. Mecanismele incriminate sunt :

- glicozilarea proteinelor – favorizează infiltratul inflamator implicat în dislipidemie (glicozilarea lipoproteinelor), aterogeneză, alterarea permeabilității membranei ;
- activarea căii poliol – producere excesivă de sorbitol și fructoză, scăderea mononozitolului intracelular cu scăderea vitezei de conducere nervoasă, demielinizare, favorizarea albuminuriei și a cataractei ;
- stresul oxidativ al radicalilor oxigenați liberi ;
- alterările dislipidemice cu consecințe aterogene ;
- alterările rheologice legate de scăderea plasticității eritrocitare ;
- modificarea coagulabilității.

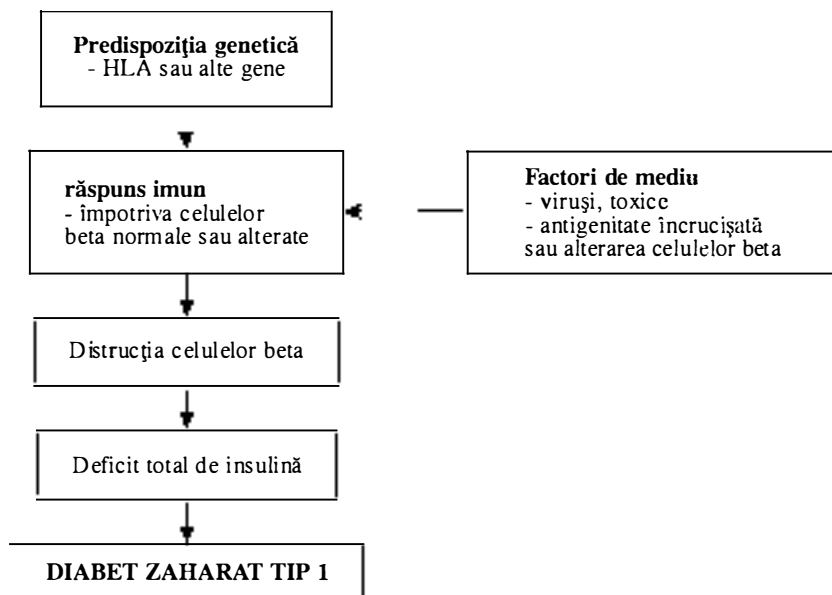


Figura 83. Etiopatogenia diabetului zaharat tip 1

Etiopatogenie

Datele etiopatogenice diferă pentru cele două forme majore de diabet (vezi clasificarea) :

Etiopatogenia DZ tip 1 (figura 83)

Diabetul zaharat tip 1 reprezintă o carență absolută de insulină apărută în urma distrucției celulelor β pancreatice prin mecanism autoimun, cu prezență de anticorpi (forma cea mai frecventă, > 90% în Europa) sau prin mecanism necunoscut (idiopatic).

i. *Procesul autoimun* debutează cu 5-10 ani înainte ca maladia să fie diagnosticată. Distrucția celulelor beta se datorează în primul rând infiltrației limfocitare – limfocite T citotoxice (CD8) și citokinelor, dar anticorpul-țintă inițiator încă nu este cunoscut. Principalul candidat este decarboxilaza acidului glutamic (GAD – *glutamic acid decarboxylase*), anticorpul anti-GAD fiind primii depistați.

Cel puțin unul dintre anticorpulii specifici se găsește la 85% din subiecți : anticorpi anti-insulari (ICA), anti-GAD, anti-insulină (IAA) – mai ales la copii, marker al agresivității insulitei pancreatice.

Spre deosebire de alte boli endocrine, anticorpulii în DZ tip 1 sunt doar *markeri* ai maladiei, fără a avea un rol patogen (astfel, anticorpulii anti-insule Lagerhans trec bariera hemato-placentară, dar nu determină la făt modificări patologice, spre deosebire de anticorpul anti-receptor TSH în boala Basedow).

ii. *Diabetul zaharat este o boală multigenică*. În fapt, nu este vorba de o genă responsabilă prin ea însăși de apariția bolii, ci de o transmitere poligenică a susceptibilității. *Predispoziția*

genetică este certă, deși doar 5% din cazuri sunt familiale (totuși, de peste 10 ori mai mult ca în populația generală). Alelele incriminate sunt HLA DR3, DR4, DQB1*0302, dar există și tipuri de HLA protector – DR2, DQ, W1-2 DQB1*0602.

iii. *Factorii de mediu* ar putea fi determinanți în 50% din patogenie, odată ce $\frac{1}{2}$ din perechile de gemeni homozigoți nu sunt concordante. Sunt incriminați numeroși viruși (virusul urlan, al ruzelei, al hepatitei epidemice, Ebstein-Barr, Cocksackie, citomegalovirus) sau substanțe toxice care ar afecta proteinele structurale ale celulelor conferindu-le antigenitate, dar nu există încă dovezi pentru nici unul din ei.

Factorii de mediu patogenici nu trebuie confundați cu cei declanșatori (viroze, stress) care „demască” boala.

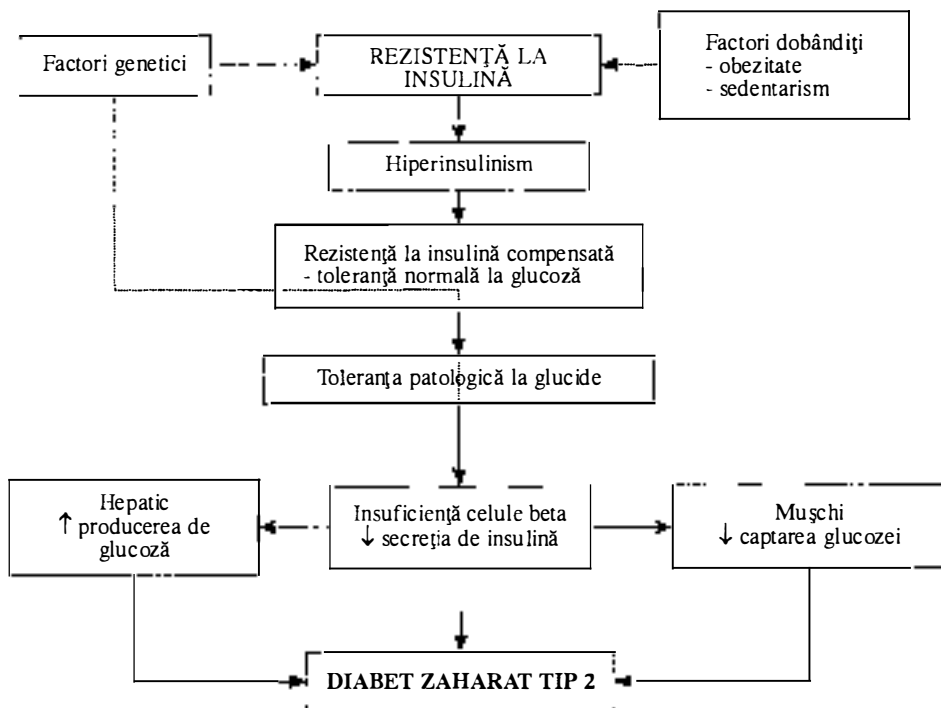


Figura 84. Etiopatogenia diabetului zaharat tip 2

Etiopatogenia DZ tip 2 (figura 84)

i. Insulino-rezistența

- *insulinorezistența*, favorizată de obezitatea abdominală ;
- la nivel *muscular*, primul responsabil pentru rezistența la insulină : defect de captare musculară a glucozei ;
- la nivel *hepatic*, hiperproducție de glucoză în pofida prezenței hiperglicemiei și a hiperinsulinismului ;
- *insulinopenia relativă* – secreție insuficientă de insulină raportat la nivelul glicemiei, tulburare evolutivă, care se agravează în timp, putând ajunge la diabet insulino-necesar.

ii. Factori genetici

- frecvența este semnificativ crescută la cei care au rude cu diabet tip 2, ajungând la 90-100% la gemenii monoziгоți.

iii. Factori dobândiți (declanșatori)

- *obiceiuri alimentare nocive* (de obicei, dobândite în mediul familial) :
 - aport hipercaloric ;
 - exces de glucide concentrate (picuri hiperglicemice care suprasolicită celulele beta) și deficit de fibre alimentare (cereale, legume care previn picurile hiperglicemice postprandiale) ;
 - exces lipidic (creșterea rezistenței periferice la insulină prin utilizare preferențială de acizi grași liberi în defavoarea glucozei a cărei ardere este inhibată = *efect Randle*) ;
- *sedentarismul* scade sensibilitatea periferică la insulină și toleranța la glucoză (antrenamentul fizic are efect invers) ;
- *stresul* – prin hipersecreția de hormoni hiperglicemianți : catecolamine, cortizol, GH, glucagon ;
- *factori chimici* :
 - alimentari : alcool, coloranți, conservanți, stabilizatori ;
 - medicamentoși : glucocorticoizi, estrogeni și progestative de sinteză, diuretice tiazidice, antidepressiv triciclice ;
 - toxici industriali sau de uz gospodăresc (pesticide).

Diagnostic

Afirmarea existenței diabetului

Pornind de la reglementările din 1997 (vezi tabelul 81) se consideră că există trei modalități de afirmare a diagnosticului de diabet zaharat :

- 1) decelare ocazională (în orice moment al zilei) a unei valori a glicemiei de peste 200 mg/dl (11,1 mmol/l) asociată cu poliurie, polidipsie și pierdere inexplicabilă în greutate ;
- 2) glicemie à jeun (ultimul prânz fiind luat cu peste 8 ore înainte) peste 126 mg/dl (7,0 mmol/l) ;
- 3) glicemie peste 200 mg/dl la 2h post-ingestie a 75 g de glucoză (HGPO – OGTT).

Oricare dintre aceste căi este suficientă, dar diabetul se afirmă doar dacă este confirmat prin *încă o determinare în altă zi*.

Gradul de dificultate a afirmării diagnosticului depinde de tipul diabetului și de forma clinică a acestuia.

Forma clasică

Prezumția diagnostică (clinică)

- *poliurie* 3.000-5.000 ml/zi, urină hipocromă, dar cu densitate crescută (1030-1040) ; se asociază cu polakiurie și nicturie, eventual enurezis la copii și incontinență la vârstnici (mai ușor sesizabile decât poliuria) ;

- *polidipsie* (inclusiv nocturnă, pacientul sesizând uneori mai curând senzația de gură uscată și disfagie) ;
- *polifagie* – uneori mai greu sesizabilă și în contradicție cu *scăderea în greutate* (consecutivă denutriției azotate prin proteinoliză, lipolizei și deshidratării).

Confirmarea diagnosticului (biochimică)

- hiperglicemie à jeun ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) în sângele venos ;
- glicemie postprandială ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) în sângele venos ;
- glucozuria dozabilă (poate ajunge pâna la 300-400 g/zi !) survine la depășirea pragului renal de eliminare de 180 mg/dl (coborârea acestui prag în diabetul renal poate duce la erori de interpretare, glucozuria apărând în acest caz și în condiții de glicemie normală) ;
- creșterea densității urinare (unica poliurie cu densitate urinară crescută), glucozuria dezinformând asupra capacității reale de concentrare a rinichiului (pentru a afla densitatea reală se scade câte o unitate de densitate pentru fiecare 3 g de glucozurie la litru).

Tabelul 83. Elemente caracteristice în diabetul de tip 1 și 2

	Tip 1	Tip 2
Vârsta instalării	< 35 ani	> 40 ani
Frecvența	0,5%	5%
Antecedente familiale de DZ de același tip	Frecvent absente	Frecvent prezente
Genetic	Asociat sistemului HLA Concordanța la gemeni monoziгоți – 40-50%	Nu este asociat sistemului HLA Concordanța la gemeni monoziгоți 95-10%
Imunologic	Anticorpi prezenți la debut în 80 % cazuri Asociere cu alte boli autoimune	Anticorpi prezenți în < 10 % cazuri
Debut	Rapid sau exploziv, prin decompensare ceto-acidozică	Lent și insidios
Simptomatologie	Triada simptomatică poliurie + polidipsie + polifagie Tendință la cetoză	Săracă sau absentă
Greutate	Normo- sau subponderal	Supraponderal sau obez Adipozitate abdominală
Hiperglicemie la diagnostic	Majoră, frecvent > 300 mg/dl	Frecvent < 200 mg/dl
Complicații degenerative	Absente în momentul diagnosticului	Prezente în 50% cazuri în momentul diagnosticului
Cauza principală de mortalitate	Insuficiență renală	Boli cardiovasculare
Tratament	Insulinodependență	Insulina este rareori necesară

N.B. Termenul *diabet insulino-necesar* desemnează pacienții diagnosticați inițial cu DZ tip 2 care fac un dezechilibru glicemic prelungit (> 200 mg/dl, fără acidocetoză), în ciuda unei diete corecte și a unei medicații antidiabetice orale maxime, necesitând administrare de insulină. În general, aproximativ 15% dintre pacienții cu DZ tip 2 virează în timp spre insulino-necesară.

Formă cu debut prin decompensare acido-cetozică inaugurală, adesea cu desfășurare accelerată, dramatică, cu coma survenită pe fond de sănătate aparentă (anamneza ulterioară relevă însă simptome neglijate).

Formele atipice (în general, relevare prin complicații) :

- obezitate (80% din cazurile de DZ), mai ales cea care slăbește rapid ;
- astenie fizică și psihică ;
- neuropatii periferice de tip senzitiv și ulcerul plantar indolor ;
- leziuni cutaneo-mucoase (eczeme, piodermită, furunculoză ; balanită, prurit vulvar, vaginite), cicatrizare dificilă a plăgilor ;
- tulburări de dinamică sexuală la bărbați, disfuncții sexuale la femei ;
- tulburări menstruale ;
- leziuni stomatologice – pioree alveolară, căderea dinților, carii multiple ;
- leziuni oculare – cataractă precoce (sub 50 de ani), retinopatie, vicii de refracție ;
- ateroscleroza precoce (coronariană, cerebrală sau periferică).

Formele asimptomatice (descoperite întâmplător – sau prin depistare activă la persoanele cu risc).

Existența formelor asimptomatice și asocierea DZ cu morbiditate și mortalitate crescută impun diagnosticarea cât mai precoce a afecțiunii. Screeningul pentru diabet zaharat tip 2 se face la :

- toți indivizii de > 45 ani, cu reevaluare odată la trei ani ;
- sub 45 ani : subiecți supraponderali ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) și cei cu factori de risc asociați ;
- sedentarism ;
- rudă de gradul I cu diabet zaharat ;
- populații cu risc crescut (hispanici, afroamericani, asian-americani, locuitori ai insulelor Pacificului) ;
- diabet gestațional sau făt macrosomal ($> 4000 \text{ g}$) ;
- HTA ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$) ;
- HDL colesterol $< 35 \text{ mg/dl}$ și/sau trigliceride $> 250 \text{ mg/dl}$;
- sd. ovarelor polichistice (PCOS) sau achantosis nigricans ;
- glicemie à jeun modificată sau intoleranță la glucide la o determinare anterioară ;
- afecțiune vasculară.

N.B. În caz de dubiu, confirmarea diagnosticului în ultimele două forme necesită efectuarea **TESTULUI ORAL DE TOLERANȚĂ LA GLUCOZĂ (OGTT)**, după un post glucidic de minimum opt ore, constând în administrarea, după prelevarea prealabilă de sânge pentru determinarea glicemiei à jeun, de 75 g de glucoză per os, după care se repetă recoltarea de sânge venos pentru glicemie la 2 ore. Clasificarea (normal, intoleranță la glucide, diabet) se face conform criteriilor de diagnostic (tabelul 81).

Diagnosticul tipului de diabet

Diferențierea între tipul 1 și tipul 2 de diabet este esențială pentru terapie și monitorizare. În general, acest diagnostic este facil datorită elementelor caracteristice (tabelul 83).

Alte probleme de diagnostic :

Toleranța scăzută la glucoză (denumită inițial „diabet chimic”) – valori ale glicemiei à jeun între 110 și 126 mg/dl și/sau OGTT la 2 ore prezintă > 200 mg/dl. O parte dintre aceste persoane vor dezvolta ulterior DZ (de obicei de tip 2), cu o incidență de 1-5%/an.

Diabetul gestațional – intoleranță la glucoză depistată în cursul sarcinii (uneori pre-existentă), cu risc crescut de macrosomie fetală, mortalitate neonatală. Se estimează că 8% din totalul sarcinilor se complică cu diabet.

Teoretic, screeningul ar trebui făcut la toate femeile gravide. Totuși, persoanele cu risc scăzut pot să nu fie spuse screeningului (tabelul 84).

Tabelul 84. *Factori de risc pentru diabet gestațional*

Risc scăzut	Risc crescut
<ul style="list-style-type: none"> vârsta < 25 ani greutate normală înainte de sarcină absența rudelor cu DZ apartenență la un grup etnic cu prevalență scăzută a DZ absența unui istoric de hiperglicemie absența unui istoric de probleme obstetricale sau făt macrozomal (> 4000 g la naștere) 	<ul style="list-style-type: none"> vârsta ≥ 25 ani BMI > 27 kg/m² istoric familial de DZ istoric personal de diabet infertilitate, istoric personal de făt macrosomal/malformații congenitale la o sarcină anterioară glucozurie HTA

N.B. 1. grupuri etnice cu prevalență crescută a DZ : hispanic, afro-american, asian-american, insulele Pacificului.

2. femeile cu risc crescut trebuie screenate la prima vizită prenatală și la 24-48 săptămâni.

3. femeile cu risc mediu trebuie screenate la 24-48 săptămâni.

Screening pentru diabetul gestațional

Încărcare cu 50 g glucoză (Glucose Challenge Test – GTC) : se administrează 50 g glucoză (à jeun sau nu) și se determină glicemia după o oră. O valoare a glicemiei de peste 130 mg/dl este considerată anormală.

Dacă glicemia la GTC este ≥ 130 mg/dl se efectuează OGTT cu 100 mg glucoză 3 ore : se dozează glicemia à jeun (8-12 ore de post) și se determină glicemia la 1, 2 și 3 ore după încărcarea cu glucoză.

Valori anormale :

– glicemie à jeun ≥ 95 mg/dl ;

- la 1 oră ≥ 180 mg/dl ;
- la 2 ore ≥ 155 mg/dl ;
- la 3 ore ≥ 140 mg/dl.

Pacienta are diabet gestațional dacă glicemia à jeun ≥ 95 mg/dl sau are mai mult de două valori anormale la testul cu 100 g glucoză.

Diagnostic diferențial

Alte poliurii-polidipsii

Diabetul insipid

- polidipsie și poliurie mai importantă (poate ajunge la 10-20 l/zi) ;
- densitate urinară/osmolalitate urinară mică ;
- glicemie și OGTT normale ; glucozurie absentă ;
- răspuns la administrarea de ADH pentru DI neurogen.

Potomania

- ingestie psihogenă crescută cu diureză corespunzătoare ;
- răspuns la proba de restricție hidrică.

Diabetul renal

- glucozurie (deficit de Tmx.G la nivelul tubului renal proximal ® scade pragul de eliminare a glucozei) ;
- glicemia à jeun și profilul glicemic sunt normale ;
- OGTT este normală sau plată.

Alte melitirii

- *lactozuria* (prezenta în trimestrul al III-lea de sarcină și în perioada alăptării),
- *pentozuria, fructozuria, galactozuria*,
- *falsele glucozurii* (date de aminofenazonă, acid nalidixic, tetraciclină) se exclud prin OGTT normal, glicemie normală, metoda enzimatică (cu glucoxidază) de dozare a glicemiei (specifică).

Comele diabetice pun probleme de diagnostic diferențial, în special când diabetul nu este cunoscut :

- comele prin AVC (ischemic, trombotic sau embolic) ;
- comele metabolice endogene (uremică, hepatică) ;
- comele prin intoxicații exogene (etanolică, barbituristică).

Tabelul 85. *Clasificarea complicațiilor diabetului zaharat*

A. Acute	B. Cronice (degenerative)
1. Metabolice : <ul style="list-style-type: none"> • coma acidocetozică • coma hiperosmolară • coma hiperlactacidemică • coma hipoglicemică. 	<ul style="list-style-type: none"> • retinopatia • glomeruloscleroza • arteriopatia • neuropatia • cardiopatia • parodontopatia • osteoartropatia • cataracta • neuropatiile • necrobioza lipoidică
2. Infecțioase : <ul style="list-style-type: none"> • bacteriene • micotice 	

Complicațiile metabolice

Coma acidocetozică

Apare pe diabetic cunoscut sau necunoscut în condiții de creștere a necesarului de insulină sau, în cazul pacienților cunoscuți cu diabet, a unor erori terapeutice (tabelul 85), de obicei la pacienți tineri, non-obezi, cu DZ tip 1. Instalarea este rapidă, în 24 de ore, deși evoluția poate fi de câteva zile.

Diagnosticul se pune pe baza triadei *hiperglicemie, acidoză, cetoză*.

Clinic :

- simptomul inițial este deseori greață, cu vărsături, asociată cu polidipsie și scădere ponderală ;
- semne de deshidratare globală ;
- comă calmă, fără agitație ;
- ROT abolite ;
- hipotonia musculaturii scheletice + atonie gastrică și intestinală (pareză) ;
- respirație Kussmaul, halenă acetonică ;

Biologic :

- hiperglicemie > 600 mg/l ;
- RA < 15 mmol/l ;
- pH urinar = 4,3-4,5 ;
- cetonurie ;
- pseudohiponatremie < 120 mmol/l ca urmare a scăderii activității lipoproteinlipazei cu creșterea masivă a trigliceridelor ;
- hiperkaliemie > 7 mEq/l datorită trecerii potasiului în mediul extracelular, deși în fapt există un deficit de potasiu ;
- amilazemie crescută, deși nu prezintă pancreatită ;
- leucocitoză moderată, fără infecție (10-15 000/mm³), datorită demarginalizării leucocitelor.

Tabelul 86. *Circumstanțe declanșatorii ale comei acidocetozice*

Creșterea necesarului de insulină	Erori terapeutice
<ul style="list-style-type: none"> – infecții acute – intervenții chirurgicale – traumatisme – sarcină – stres – inanțiție 	<ul style="list-style-type: none"> – doză insuficientă de insulină – administrarea insulinei în zona lipoatrofică – oprirea intempestivă a insulinei.

Coma hiperlactacidemică

Rară, rapid instalată.

Circumstanțe :

- hipoxie severă (IMA, infecții acute, colaps) ;
- supradozaj de biguanide sau administrarea acestora în pofida contraindicațiilor.

Clinic :

- deshidratare extracelulară ;
- respirație acidotică Küssmaul ;
- absența halenei acetonice.

Biologic :

- acidoză sanguină (scad pH-ul și RA) ;
- absența cetonuriei ;
- hiperlactacidemie > 2 mEq/l ;
- hiperpiruvicemie $> 0,12$ mEq/l ;
- hiperglicemie și glucozurie modeste.

Coma hiperosmolară

Coma hiperosmolară este rară (10% din comele diabeticului), cu mortalitate crescută ($> 50\%$). Apare mai frecvent la pacientul vârstnic, supraponderal, cu DZ tip 2. La fel ca în coma ceto-acidozică, instalarea este lent progresivă. Poate fi prevenită în faza inițială de hiperglicemie și hiponatremie, când osmolalitatea e normală sau puțin crescută prin hidratare intensă și insulinoterapie.

Circumstanțe :

- *hiperglicemiante* : pancreatite acute, stress, corticoterapie, tiazidice ;
- *deshidratante* : arsuri întinse, hemoragii, vărsături, diaree, exces de diuretice, exces de soluții hipertone.

Clinic :

- sindrom de deshidratare intensă + hipotensiune arterială ;
- absența dispneei acidotice Küssmaul ;
- absența halenei acetonice.

Biologic :

- hiperosmolalitate plasmatică > 320 mOsm/l (N = 310 mOsm/l) ;
- hiperglicemie importantă > 600 mg/dl ;
- glucozurie masivă (fără cetonurie !) ;
- RA și pH normale ;
- prezența unei cetonurii cu 1-2 cruci nu infirmă diagnosticul, putând fi vorba de o cetonurie de post ;
- cresc Ht, proteinemia și natremia (hemoconcentrație).

Coma hipoglicemică

Frecventă, cu instalare rapidă, dar precedată de prodroame (simptomatologie hipercatecolică) :

- astenie marcată ;
- foame imperioasă ;
- transpirații profuze ;
- frisoane, hipotermie ;
- cefalee, tulburări psihice (anxietate, lipsă de concentrare, tulburări de comportament, agresivitate, delir).

Majoritatea episoadelor sunt rezolvate la domiciliu și de către serviciile de ambulanță, cifra reală nefiind deci cunoscută. Hipoglicemia este o consecință inevitabilă a controlului riguros al glicemiei, pacienții cu tratament intensiv având o frecvență de 2-6 ori mai mare.

Circumstanțe :

- adaptarea insuficientă a tratamentului ;
- aport alimentar insuficient ;
- supradozaj insulenic (mai rar sulfamidic) ;
- efort fizic intens și prelungit ;
- accelerarea resorbției insulinei (injectare într-o zonă supusă efortului muscular intens sau baie caldă după injecție) ;
- abuz alcoolic.

Clinic :

Deși nu există simptome specifice ale hipoglicemiei, ele pot fi grupate în :

- *hipercatecolice* (autonome) – anxietate, transpirații, palpitații, foame intensă. Aceste simptome apar precoce ;
- *datorate neuroglicopeniei* – astenie, lipsă de coordonare a mișcărilor, tulburări vizuale și, dacă nu e tratată, comă. Aceste simptome apar mai tardiv, la scăderea importantă a glicemiei.

Semne clinice :

- hipertonie musculară ;
- hiperkinezie musculară (contracturi, convulsii) ;
- hiperreflectivitate osteo-tendinoasă + semnul Babinski prezent bilateral ;
- HTA ;
- hipsudorație (tegumente și mucoase umede !) ;
- tahicardie + tahipnee Cheyne-Stokes.

Biologic :

- hipoglicemie < 50 mg/dl (2,5 mmol/l) !
- RA și pH normale.

N.B. Prezența cetonuriei și glucozuriei nu infirmă diagnosticul de comă hipoglicemică (pot fi preexistente) !

Proba terapeutică : administrarea glucozei are efect salutar rapid (se va efectua imediat după recoltarea glicemiei, fără a se aștepta rezultatele !).

Complicațiile infecțioase (tabelul 87) sunt favorizate de hiperglicemie și de scăderea puterii fagocitare a leucocitelor.

Tabelul 87. *Complicațiile infecțioase ale diabetului zaharat*

<p>Infecțiile cutanate și mucoase</p> <ul style="list-style-type: none"> • foliculită recidivantă ; • furunculoză, piodermită, flegmoane ; • vulvo-vaginită, balano-prostatită ; • micoze interdigitale. <p>Infecțiile pulmonare</p> <ul style="list-style-type: none"> • pneumonii și bronhopneumonii rezistente la antibiotice și cu tendință la abcedare ; • TBC. 	<p>Infecțiile pielo-caliceale, renale și pararenale (incidență dublă față de non-diabetici) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pielonefrită ; • necroza papilelor renale ; • abces renal ; • flegmon perirenal. <p>Infecțiile buco-dentare</p> <ul style="list-style-type: none"> • gingivite, pioree alveolară ; • carii, edentație.
--	---

Complicațiile degenerative

Angiopatia diabetică

Interesează toate sectoarele circulației (arterial, capilar și venos), afectând toate componentele peretelui vascular (inegal, variind de la caz la caz).

Microangiopatia (vase cu calibru sub 10m) se corelează cu echilibrul glicemic : o scădere a HbA1C de 2% scade cu 50% riscul de apariție sau agravare a retinopatiei diabetice. Constituie leziunea de bază a multor complicații degenerative. Histologic se caracterizează prin îngroșarea membranei bazale capilare (consecutiv depunerii de glicoproteine) și alterări ale endoteliului vascular. Grupează complicații specifice ale diabetului : retinopatia, glomerulopatia și neuropatia diabetică.

Macroangiopatia diabetică

Este responsabilă de deces la 70-80% cazuri (50% în populația generală).

Factori patogenici ai arteriosclerozei precoce în DZ :

- tulburările metabolismului lipidic + obezitatea ;
- microangiopatia (leziuni ale vasa vasorum) ;

- hiperinsulinismul (iatrogen sau reactiv la hiperglicemie) care determină hipertrigliceridemie, hipofibrinoliză și proliferarea celulelor musculare parietale.

Localizări predilecte :

- *cerebrale*, în special ramolisme cerebrale trombotice, riscul de AVC la diabetici fiind dublu față de nondiabetici ; coma este adesea mixtă (acidocetozică + AVC) ;
- *coronariene* : cardiopatie ischemică (incidență de 2,5 ori mai mare decât la non-diabetici, cu debut mai precoce cu aproximativ 10 ani și mortalitate de 2,5 ori mai mare) manifestată prin angor sau IMA (acesta din urmă adesea indolor datorită neuropatiei senzitive) ;
- *arteriopatia periferică a membrelor inferioare*, având ca particularități afectarea predilectă a arterelor de calibru mediu (popliteea) și tendința crescută la gangrenă umedă (hiperglicistia favorizând suprainfecția).

Cardiomiopatia diabetică

Afectare miocardică primitivă din cauza acumulării de glicoproteine (mucopolizaharide PAS-pozitive) și a proliferării interstițiale de collagen (cu fibroză și degenerare miocardică), la care se asociază o afectare microangiopatică a microcirculației coronariene, cu microanevrisme.

Retinopatia diabetică – principala cauză de cecitate < 60 de ani, în special în DZ tip 1. Incidența crește de la 15-30% (la pacienții diagnosticați de peste 5 ani) la 80-90% (la cei diagnosticați de peste 30 de ani).

Evoluție în trei stadii : simplă (dilații venoase, microanevrisme, microhemoragii, exsudate dure), preproliferativă (exsudate moi, dilatări, obliterări capilare), proliferativă (vase de neoformare, cicatrici posthemoragice, dezlipire de retină).

Nefropatia diabetică. Afectarea microangiopatică a rinichiului constituie cauza principală de deces în DZ tip 1, ca și la persoanele sub 40 de ani cu DZ tip 2.

Semnul cel mai precoce este microalbuminuria (30-200 mg/min, respectiv 30-300 mg/24h), ulterior survenind macroalbuminuria (300-500 mg/24h). Clearance-ul creatininei ar scădea cu 1 ml/min în fiecare lună de evoluție, astfel încât microalbuminuria apare la 5-7 ani de evoluție a bolii, macroalbuminuria după o perioadă dublă, iar IRC după o perioadă triplă (15-25 de ani). Procesul este accelerat în cazurile dezechilibrate.

Neuropatia diabetică somatică – au fost incriminate atât leziunile microangiopatice (vasa nervorum), cât și tulburările metabolice (glicozilarea enzimatică a proteinelor structurale și funcționale, formarea de glicoproteine anormale, excesul căii polioli, stresul oxidativ), consecutiv cărora se produc demielinizări (neuropatie hipoalgică), regenerări anarhice ale mielinei (neuropatie hiperalgică), scăderea densității fibrelor subțiri amielinice și alterări ale tecii Schwann.

Clinic, poate evolua cu acuze senzitive și motorii :

- hiperestezie cutanată, parestezii ;
- hiposensibilitate tactilă, termică (hiposensibilitate la rece) și dureroasă ;
- dureri la compresiunea maselor musculare ;
- pareze și atrofii musculare.

Neuropatia diabetică vegetativă

- **Neuropatia cardiacă**

- scăderea variației automatismului cardiac (diferența inspir-expir < 15 bătăi/minut) mergând până la absența acesteia (denervarea vegetativă a cordului);
- tahicardie nocturnă;
- tahicardie persistentă și stabilă (prin anularea vagotoniei).

Consecințe periculoase:

- absența efectului hipersimpaticotonic la hipoglicemia insulinică;
- absența durerii anginoase în IMA;
- tendința crescută la aritmii și moarte subită;
- accidente anestezice prin deprimarea centrilor respiratori.

- **Neuropatia vasculară** – hTA ortostatică (scăderea TAs la 2-3' după trecerea în ortostatism cu peste 30 mm Hg).

- **Tulburările de dinamică sexuală**

- alterarea funcției erectile (prin afectarea parasimpaticotoniei);
- alterarea funcției ejaculatorii.

- **Neuropatia vezicală** (vezica neurologică)

- astenia jetului urinar;
- creșterea intervalului de timp dintre micțiuni;
- micțiune prin prea-plin, cu senzație de emisie incompletă.

- **Neuropatia digestivă**

- gastropareza: hipotonie gastrică și întârziere a golirii stomacului → jena postprandială ± greață și vărsături;
- enteropatie diabetică manifestată prin diaree nocturnă.

Piciorul diabetic

Leziunile trofice ale piciorului (piciorul diabetic) ce reprezintă consecința acțiunii a trei factori:

- *neuropatia hipotalgică* ce permite tolerarea unor leziuni care avansează în absența avertizorului dureros;
- *microangiopatia diabetică* ce alterează troficitatea vasculară (favorizând macroangiopatia) și nervoasă (favorizând neuropatia);
- *suprainfecția leziunilor cutanate* (favorizată de hiperlgicistie).

Alte complicații:

- oculare: cataracta precoce, vicii de refracție, tulburări de acomodare, glaucom;
- osteoarticulare: retracția aponevrozei palmare, osteoartropatie, sindromul tunelului carpian, osteoporoza;
- hepatice: steatoza, sindromul Mauriac (nanism, obezitate facio-tronculară de tip cortizonic, infantilism genital, hepatomegalie prin steatoză și depuneri glicogenice hepatocitare) când diabetul debutează în copilărie;
- tulburări ale fertilității: abort, naștere prematură, polihidramnios, gigantism fetal;

- bucale : paradontopatie, lichen plan, glosodinie ;
- cutaneo-mucoase : lipodistrofie (în zonele de injectare a insulinei), rubeoza facială, prurit generalizat, micoze și infecții microbiene.

Monitorizarea evoluției diabetului zaharat

Monitorizarea evoluției diabetului zaharat se realizează prin :

Autosupraveghere (este necesară o bună informare și instruire a pacientului prin educație terapeutică individuală și/sau de grup, cu reluare periodică) :

- clinică – necesită cunoașterea simptomelor dezechilibrării, decompensării și complicațiilor. O atenție deosebită se acordă simptomelor de hipoglicemie și circumstanțelor care ar putea declanșa o decompensare cetozică ;
- biochimică – pacienții cu diabet tip 1 și cei din grupe de risc (diabet gestațional, diabet tip 2 la vârstnici sau policompat) beneficiază de monitorizarea glicemiei cu glucometre (gratuite pentru aceste grupe în mai toate țările). Există o mare varietate de glucometre diferind ca preț, dimensiuni, mod și durată de afișare a glicemiei, necesitatea de curățire, memorie. Medicul și pacientul trebuie să discute pentru a alege glucometrul cel mai potrivit.

N.B. 1. rezultatele trebuie înregistrate (carnet, computer).

2. fiecare glucometru are bandetele specifice.

3. glicemia capilară este în medie cu 10% mai mică decât cea plasmatică (cea care este determinată de majoritatea laboratoarelor). Majoritatea glucometrelor fac automat convertirea valorilor.

4. la majoritatea glucometrelor există o marjă de eroare de 10-15% de care trebuie să se țină seama atunci când se iau decizii terapeutice.

Controale medicale periodice clinice și paraclinice la medicul de familie (lunar) și la specialist internist, endocrinolog, diabetolog, nutriționist (trimestrial).

Dozarea hemoglobinei glicate

Hemoglobina glicată (glicozilată, HbA1c) măsoară procentajul de molecule de hemoglobină care au fost glicozilate ireversibil, non-enzimatic, proces amplificat în mediu hiperglicemic, ce reflectă astfel concentrația medie a glicemiei în ultimele 2-3 luni (durata medie de viață a globulelor roșii).

„Valoarea medie” a HbA1c include atât glicemiile à jeun, cât și pe cele postprandiale, astfel încât se poate ca glicemia à jeun să fie bună, dar HbA1c mare, reflectând valori crescute ale glicemiei postprandiale (considerată în prezent factor esențial în apariția complicațiilor degenerative). Mai mult, hemoglobina glicată aflată „în obiective” nu înseamnă întotdeauna un bun control al diabetului, putând fi consecința unor frecvente hipoglicemii. Acest fapt subliniază importanța monitorizării la domiciliu a glicemiilor. Nu în ultimul rând, trebuie ținut cont de faptul că la unii pacienți cu anomalii ale Hb testul poate fi irelevant și că la pacienții cu turnover crescut al măduvii osoase (de exemplu, anemie hemolitică), HbA1c reflectă controlul glicemic pe o perioadă de timp mai scurtă.

Depistarea complicațiilor

- 1) *Fundul de ochi* – monitorizarea statusului retinei, anual ;
- 2) *Microalbuminuria* (urina din 24h) + *ex. citobacterio-logic* (urocultura) + *creatininemia* = *bilanțul renal*, anual ;
- 3) *Ex. neurologic* (pentru depistarea neuropatiei diabetice) :
 - paretezii (în special la membrele inferioare) ;
 - sensibilitate profundă (diapazon), termică, dureroasă ;
 - ROT (în special achiliene) ;
 - dispariția aritmiei respiratorii (ECG) ;
 - disfuncție erectilă la bărbați.
- 4) *Ateroscleroza* : lipidograma (LDL, HDL, TG), ECG de efort sau Holter (pentru ischemia silențioasă), Echo-Doppler vascular, monitorizarea tensiunii arteriale (amintim că la diabetici tratamentul trebuie să fie mai agresiv decât la non-diabetici).
- 5) *Bilanțul dermatologic* – picior : bățături, leziuni cutanate, micoze. Consult podologic, chirurgie vasculară în caz de ulcerății sau anomalii ale pulsului.
- 6) *Bilanțul dentar* o dată la șase luni.

Tratament

Obiective terapeutice

- 1) prevenirea complicațiilor/oprirea evoluției complicațiilor, asigurând o calitate și o durată de viață cât mai apropiate de normal.
 - 2) normalizarea metabolică – în primul rând glucidică. Monitorizarea se face prin intermediul HbA1C – țelul este o valoare < 7%.
- N.B.** HbA1C < 6% ar reduce și mai mult complicațiile, dar ar putea crește numărul episoadelor de hipoglicemie.
- 3) prevenirea hipoglicemiei și a altor complicații iatrogene. Atenție la riscul reprezentat de hipoglicemie pentru persoanele cu boli cerebro-vasculare sau coronariene.
 - 4) măsuri speciale pentru femeile gravide, copii și persoane în vârstă.

Condiții :

1. *precizarea diagnosticului complet* ;
2. *individualizarea tratamentului* în funcție de acest diagnostic, precum și în funcție de vârstă, sex, profesie, condiții sociale și familiale ; definirea obiectivelor terapeutice personalizate, ținând cont de raportul risc/beneficiu (terapia intensificată cu reducerea HbA1C de la 9 la 7% întârzie cu 5 ani și reduce cu > 50% gravitatea complicațiilor microangiopatice, dar triplează riscul de hipoglicemie).
3. importanța *educației terapeutice* – individual sau în grup, adaptând discuția la individ, responsabilizându-l și realizând o relație de parteneriat, o strânsă colaborare medic-pacient ;
4. *monitorizare* : aprecierea dinamică a eficienței tratamentului (stare generală, echilibru ponderal, capacitate de efort, parametri biochimici, evaluarea periodică a complicațiilor) și modificarea schemei terapeutice în funcție de situațiile nou apărute.
5. importanța *autosupravegherii*.

Modificarea stilului de viață – tratamentul igienico-dietetic

Efectele benefice ale activității fizice și ale dietei au fost dovedite nu doar în atingerea obiectivelor glicemice, dar și în modificarea altor factori care contribuie la gravitatea afecțiunii, cum ar fi hipertensiunea și dislipidemia.

Exercițiul fizic (gimnastică, alergare, mers pe jos sau cu bicicleta, înot etc.) are certe efecte benefice :

- scade incidența diabetului tip 2 la populația cu risc ;
- ameliorează sensibilitatea la insulină, normalizând metabolismul intracelular al diabetului ;
- scade colesterolul total și trigliceridele plasmatice și crește HDL-colesterolul, scăzând astfel riscul vascular ;
- scade insulinemia, ceea ce diminuează de asemenea riscul vascular ;
- îmbunătățește circulația colaterală și poate lărgi lumenul arterelor aterosclerotice ;
- crește masa slabă și scade masa grasă fără modificări ponderale importante.

Tip de exercițiu fizic :

- de preferat exerciții „aerobice” – marș, jogging, ciclism, natație, ski fond ;
- intensitate progresivă adaptată la individ (test de efort prealabil poate fi indicat).

Durata exercițiilor fizice :

- minimum de 3 ori pe săptămână (ideal – cotidian) ;
- minimum 30 minute/zi.

Contraindicații și precauții :

- coronaropatii,
- HTA de efort,
- retinopatie proliferativă,
- macroproteinurie,
- atenție la medicația hipoglicemiantă.

Dieta

Regimul alimentar constituie baza terapeutică indispensabilă a tuturor formelor de DZ, fiind *cel mai bun mijloc de echilibrare a bolii* ; 33 % dintre bolnavi necesită exclusiv dietă.

Dieta trebuie să asigure un aport rațional de principii alimentare, atât cantitativ (aport energo-caloric), cât și calitativ (echilibrarea principiilor alimentare).

Obiective :

1. greutatea ideală,
2. apropierea glicemiei de normal,
3. optimizarea echilibrului lipidic.

Probleme :

- necesarul caloric ;
- constituenții rației alimentare ;
- prepararea și modul de administrare a alimentelor.

Condiții :

- repartitia pe prânzuri (în funcție de activitatea zilnică, evitând „găurile” glucidice interprandiale – de obicei, trei prânzuri și două gustări) ;
- regularitatea alimentației (evitând variabilitatea necesarului de insulină) ;
- tipul de alimentație (în funcție de particularitățile socioculturale zonale).

Necesarul caloric se realizează în funcție de :

- greutatea individului ;
- greutatea ideală ($IMC < 24 \text{ kg/m}^2$) ;
- consumul energetic (similar cu cel al omului sănătos de aceeași vârstă, sex și profesie) :
 - 25 cal/kgc pentru cei care stau la pat ;
 - 30-35 cal/kgc pentru sedentari ;
 - 35-40 cal/kgc pentru munca fizică medie ;
 - 40-45 cal/kgc pentru munca fizică grea (de fapt contraindicată !).

1. rația calorică va fi ajustată pentru a aduce greutatea reală la cea ideală, deci va fi ușor hipocalorică la obezi și ușor hipercalorică la subponderali ; obezitatea, prezentă la 80% dintre cazurile de DZ tip 2, favorizează insulinorezistența ;
2. copiii în creștere au un consum energetic (pe kgc) invers proporțional cu vârsta (scade de la 100 cal/kgc la 2-3 ani, până la 50 cal/kgc la 15 ani) ;
3. și la adulți necesarul caloric scade proporțional cu vârsta.

Constituenții rației alimentare

Raportul corect între principiile energetice este următorul :

- glucide 50-60%, deci cca 250-300 g/zi (1 g = 4 cal) ;
- lipide 25-35% (1/3 animale, 2/3 vegetale) (1 g = 9 cal) ;
- proteine 15% (1 g = 4 cal).

Glucidele

Aportul energetic în diabet se realizează predominant pe seama glucidelor (ca la dieta normală). Rația zilnică se fragmentează pentru a evita creșterile brutale ale glicemiei postprandiale, cu posibile hipoglicemii secundare.

Tabelul 88. Clasificarea alimentelor după conținutul glucidic

I. CONSUMABILE FĂRĂ RESTRICȚIE

- carne, pește, brânzeturi fermentate, ouă
- unt, smântână, ulei, untură, slănină
- zarzavaturi

II. PERMISE LIMITAT (calculând conținutul în glucide + cântărire)

- lapte (5% glucide) și lactate proaspete : iaurt, lapte bătut, brânză de vaci, urdă, caș dulce
- fructe și legume cu 5% glucide : ardei grași, castraveți, conopidă, ciuperci, fasole verde, bame, vinete, pepeni, lămâi, grapefruit
- fructe și legume cu 10% glucide : ceapă, morcovi, praz, gulii, țelină, sfeclă, căpșuni, portocale, mandarine, fragi, mere creștești, cireșe de mai
- fructe cu 15% glucide : cireșe de vară, mere Jonathan
- legume și leguminoase-boabe cu 20% glucide : cartofi, fasole, mazăre, bob, linte (cântărite fierte – nefierte conțin 60% glucide)
- pâine intermediară = 50% glucide (pâinea albă conține 60% glucide, iar pâinea graham 45%)
- mămligița prăjită = 12,5% glucide
- paste făinoase uscate = 75% glucide (dar fierte conțin 20% glucide)
- orez nefiert = 75% glucide (fiert = 20% glucide)

III. INTERZISE

- dulciuri concentrate : zahăr, miere de albine, gem, rahat, dulceață, înghețată, ciocolată
- fructe cu 20% glucide (când sunt bine coapte sau uscate) : struguri, prune, pere Bergamotte, banane, curmale, stafide, smochine
- băuturi răcoritoare îndulcite cu zahăr : siropuri, pepsi, cola etc. (excepție cele îndulcite cu ciclamat sau zaharină)
- băuturi alcoolice bogate în glucide : lichioruri, vinuri desert, bere, vermut

Picurile hiperglicemice depind nu numai de conținutul (valoarea absolută) în glucide al alimentelor, ci și de viteza de digerare și absorbție. *INDEXUL GLICEMIC* (tabelul 89) al alimentelor reflectă capacitatea acestora de a crește glicemia, la același conținut glucidic (50 g), în funcție de viteza de digestie și absorbție. Scala folosește ca reper pâinea albă de grâu (index glicemic 100).

Proteinele

Trebuie să asigure 15% din necesarul caloric (1 g de proteine = 4 cal) ; se administrează în cantitate de 0,9 g/ kgc/zi, din care minimum 50% vor fi de origine animală.

Calculul conținutului proteic :

laptele și iaurtul = 4%

carnea, peștele, brânzeturile topite sau fermentate = 20%

un ou = 5-7 g

Lipidele

Trebuie să asigure maximum 30% din rația calorică (1 g de lipide = 9 cal). Grăsimile saturate (unt, smântână, frișcă, margarină) nu vor depăși 10%, iar colesterolul, 300 mg/zi. Sunt preferate uleiurile vegetale.

În cazul în care profilul lipidic nu poate fi normalizat prin aceste măsuri, se va accentua restricția lipidică, asociindu-se și medicație hipolipemiantă.

Alcoolul

Este asimilat lipidelor, adăugând un surplus caloric de 7 cal/g (acest surplus poate fi și mai mare în cazul în care băuturile alcoolice conțin și glucide); se admite maximum o băutură la un prânz.

1 unitate de alcool:

- bere = 250 ml
- vin = 80 ml
- băuturi tari = 25 ml

Consumul alcoolic mai mare are următoarele efecte:

- inhibă neoglucogeneza hepatică, agravând hipoglicemia la administrarea insulinei;
- crește trigliceridemia (crește sinteza de TG și AGL);
- reduce aportul de principii alimentare esențiale (altfel determină creșterea excesivă în greutate);
- scade toleranța la glucoză;
- poate induce reacții sulfiram-like la pacienții tratați cu sulfamide hipoglicemiante din grupa I.

Tabelul 89. *Clasificarea alimentelor în funcție de indexul glicemic*

A. Index slab (≤ 50):

- linte, soia, cireșe de mai

B. Index modest (50-75):

- paste făinoase, fasole, mazăre, bob, leguminoase lactate
- mere

C. Index intermediar (75-90):

- pâine intermediară, graham, neagră
- biscuiți neîndulciți
- fulgi de orez, ovăz
- cartofi (și alte legume-tuberculi)
- banane

D. Index ridicat ($> 90\%$):

- pâine albă, cozonac, biscuiți îndulciți, prăjituri
- fructe uscate: curmale, stafide, smochine, prune
- miere de albine, dulceață, gem, marmeladă, zahăr
- lapte condensat și îndulcit

Considerații culinare

- legumele sunt foarte utile deoarece conțin proteine bine tolerate și glucide puține, sunt ușor de manipulat (se pot servi fierte, se pot îmbiba cu grăsimi) și induc senzație de sațietate (aport caloric mic la volum mare), altfel, bolnavul fiind polifagic, mănâncă pe furis ;
- fructele au aceleași calități, dar atenție la conținutul în glucide ;
- pâinea este indicată diabeticilor deoarece conține doar 25% glucide (se poate dubla cantitatea) și este bogată în vitamine ;
- zarzavaturile se pot consuma liber.

Precizări dietetice

- conținutul caloric și glucidic al prânzurilor va fi corelat cu orarul injectării de insulină și cu programul de activitate fizică ;
- rația va fi repartizată în 5-6 mese zilnice (3 mese principale și 2-3 gustări), adică o masă la cca 3 ore, pentru a evita vârfurile hiperglicemice și căderile hipoglicemice ; insulina se va administra la mesele principale ;
- majoritatea necesarului caloric și glucidic (cca 2/3) se va administra până la ora 17, pentru a acoperi perioada de maxim efort ;
- masa de dimineață va fi cât mai matinală iar cea de seară cât mai târzie (gustare), pentru a scurta intervalul nocturn fără aport glucidic ;
- rația de glucide va fi mai mare la copiii și adolescenții în creștere, precum și în caz de boli consumptive asociate (TBC, neoplazii etc.) ;
- la diabeticii cu acidocetoză :
 - se crește cantitatea de glucide (în special fructele) ;
 - se reduce cantitatea de proteine și de lipide (deoarece sunt cetogene) ;
 - se preferă terciurile (porridge) și supele de ovăz ;
 - la ieșirea din comă se preferă laptele și sucurile de fructe (cca 10 g glucoză/h) ;
- afecțiunile febrile intercurrente și intervențiile chirurgicale impun, de asemenea, dieta predominant glucidică (lapte, făinoase, sucuri de fructe) + creșterea corespunzătoare a dozei de insulină (sub controlul profilului glicemic zilnic și al cetonuriei) ;
- în caz de afecțiuni cronice coexistente care impun restricții dietetice suplimentare (glomerulonefrite, insuficiență renală, ulcer, colite) vom avea în vedere faptul că cel mai ușor de suplimentat sunt glucidele (crescând corespunzător doza de insulină) ;
- instruirea și colaborarea pacientului și a anturajului sunt esențiale.

Tratamentul medicamentos

Insulina

Insulina umană – hormon secretat de celulele pancreatice b-Langerhans – este o proteină formată din două lanțuri polipeptidice (A – 21 de aminoacizi și B – 30 de aminoacizi)

legate prin două punți SH ; structura este specifică speciei și esențială pentru dispunerea spațială caracteristică ce-i permite atașarea la receptorii specifici.

1 UI INSULINĂ = cantitatea de insulină care, administrată după 25 de ore de foame unui iepure de 2 kg, îi scade glicemia la pragul convulsionant ($30 \text{ mg/dl} = 1,66 \text{ mmol/l}$)

În mod normal, secreția bazală continuă este de $0,4-0,5 \text{ UI/kgc/24h}$, iar secreția alimentară suplimentară de cca $0,3 \text{ UI/kgc/24h}$ (depinde de cantitatea și puterea de stimulare – *indexul glicemic* – al alimentelor ingerate), deci în total $0,7-0,8 \text{ UI/kgc}$.

Insulina este necesară la 15-25% dintre diabetici :

- diabetul tip 1 – insulino-dependent ;
- diabetul insulino-necesar – diabet de tip 2 care la un moment dat impune insulino-terapie, în special în caz de :
 - agravare :
- poliurie, polifagie, polidipsie, pierdere în greutate ;
- decompensare acidocetozică ;
- hiperglicemie majoră permanentă $\geq 3 \text{ g/l}$.
 - infecții ;
 - traumatisme accidentale sau operatorii ;
 - medicație hiperglicemiantă (în special corticoterapie).

Clasificare

Preparatele de insulină se deosebesc în mod esențial prin rapiditatea instalării efectului, picul de acțiune și durata acțiunii (figura 85).

Insulina rapidă (ordinară) – regular insuline –, numită și „insulina cristalină” (unica având acest aspect)

Mod de prezentare : inițial 1 flacon = $5 \text{ ml} = 200 \text{ UI}$ ($1 \text{ ml} = 40 \text{ UI}$). În prezent s-a uniformizat modul de prezentare, pentru a evita erorile de dozaj : $1 \text{ ml} = 100 \text{ UI}$!

Căi de injectare : oricare – s.c., i.v., i.m., intraperitoneal.

Durata de acțiune depinde de calea de administrare (tabelul 90).

Tabelul 90. Acțiunea insulinei rapide în funcție de calea de administrare

Administrare	debut	vârf	sfârșit
i.v.	imediat	10'	20'
i.m.	10'	30'	120'
s.c.	15-20'	2-4h	6h

Indicații :

- urgențe ;
- seringi de perfuzie sau pompe de insulină ;
- controlul picurilor hiperglicemice postprandiale ;
- combinații cu insuline retard.

Mod de administrare :

- s.c. cu 30' preprandial (în administrarea curentă) ;
- i.m. (în decompensări) ;
- i.v. (singura administrabilă în decompensări, având o manevrabilitate optimă : efect prompt și scurt).

Inconvenient : durata scurtă de acțiune (nu poate acoperi întreaga noapte).

N.B. A se verifica flaconul înainte de folosire : soluția trebuie să fie clară și transparentă.

Insuline ultrarapide

Analogi insulinici hemisintetici (*lispro*, *aspart*, *glulisina*) cu structură monomerică (insulina ordinară are structură hexamerică), cu manevrabilitate superioară, putând normaliza rapid hiperglicemiile severe, și cu risc scăzut de hipoglicemie tardivă.

Insulinele intermediare (semilente) – retardizarea este făcută prin combinare cu protamina sau zinc ; intră în acțiune în 30-60', durata fiind de 14-18 ore ; insulinele retard sunt opaline.

Insulinele NPH (neutral protamin Hagedorn)

Avantaj : pot fi amestecate cu insulinele rapide (în aceeași seringă sau stilou).

Inconveniente :

- injectate în același loc, pot produce lipodistrofie (efect al protaminei) ;
- nu se pot amesteca între ele.

Administrare : exclusiv s.c.

Tabelul 91. *Tipuri de insulină*

Tip de insulină	Instalarea acțiunii (h)	Picul acțiunii (h)	Durata maximă de acțiune (h)
Analogi ultra-rapizi			
Insulină lispro (Humalog)	$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} - 1 \frac{1}{4}$	4-6
Insulină aspart (NovoRapid)	$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} - 1 \frac{1}{4}$	4-6
Insulin glulisine (Apidra)	$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} - 1 \frac{1}{4}$	4-6
Acțiune rapidă			
Regular (solubilă)	$\frac{1}{2} - 1$	2-4	6-8
Intermediare			
NPH (isophane)	2-4	6-10	14-18
Acțiune îndelungată			
Insulină glargine (Lantus)	2-3	absent	20-24
Insulină detemir (Levemir)	31	absent	~ 20

Insulinele mixtate

Amestecul unei insuline rapide cu o insulină intermediară prezintă avantajul asocierii promptitudinii cu o durată de acțiune mai mare.

Se folosesc numai insuline umane, iar retardizarea este făcută doar cu NPH. Proportia de insulină rapidă variază de la 10% la 50% (cea mai utilizată : 30%) ; la pacienții care iau prânzuri mai bogate în glucide rapid absorbabile se preferă formele cu proporție mai mare de insulină rapidă, iar la cei care fac hipoglicemii interprandiale proporții mai mici.

Forme de insuline mixtate :

- semilente (debutul acțiunii în 30', durata = 12-16h) ;
- lente (debut în 30', durata = 18-20h).

Biodisponibilitatea insulinei este afectată de o serie de factori :

- locul de injecție : administrarea abdominală determină o absorbție mai rapidă. Localizarea la nivelul brațelor și a coapselor se asociază cu o absorbție mai lentă în condiții de repaus, dar rapidă dacă membrul respectiv efectuează un efort muscular. Din această cauză este recomandabil ca dimineață să se prefere abdomenul (absorbție mai rapidă), iar seara înainte de culcare membrele (absorbție mai lentă) ;
- locul de injecție trebuie schimbat pentru a evita apariția lipodistrofiei, deoarece atunci absorbția este mai redusă ;
- calea de injectare – injecțiile i.m. sunt absorbite mai rapid ca cele s.c. În urgență, calea i.v. urmată de calea i.m. sunt de preferat (exclusiv insulina cristalină) ;
- doza de insulină – dozele mai mari au o durată de acțiune mai prelungită ca cele mici ;
- mixări – nici o insulină nu trebuie mixată cu insulina glargină sau cu insulina detemir (pH diferit, acid pentru glargină) ;
- aplicarea locală de căldură sau masajul locului de injectare a insulinei crește rata de absorbție.

Administrarea insulinei se face fie cu seringă/stilou de insulină, fie, în cazuri particulare, utilizând *pompele de insulină* :

- pompele cu insulină externe permit furnizarea unei cantități constante de insulină (1-2 UI/h) la care se pot asocia doze suplimentare la fiecare prânz ; administrarea se face subcutanat sau intraperitoneal ; sunt indicate în DZ instabil, DZ inaugural, sarcină, intervenții chirurgicale ;
 - incidente : obstrucția cateterului sau a acului,
 - descărcarea bateriilor (risc de hiperglicemie brutală) ; excepțional survin accidente hipoglicemice (pompa continuând să funcționeze, debitează în continuare insulina și accentuează hipoglicemia) ;
- pompele cu insulină implantabile cu cateter intraperitoneal se programează prin telecomandă ; nu sunt disponibili încă senzori ai glicemiei care să regleze debitul ;

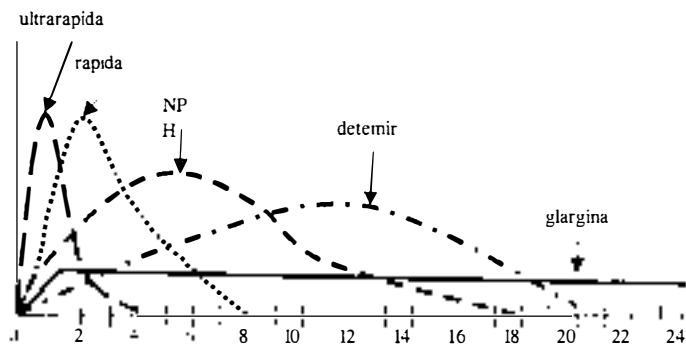


Figura 85. Reprezentare schematică a duratei de acțiune a diferitelor tipuri de insulină

Reacțiile adverse ale insulinei

1. *alergice* (purpură, rush etc.) impun înlocuirea cu insulina MC sau umană ;
2. *insulinorezistența* (definită printr-un necesar insulenic de peste 200 UI/zi) :
 - ar fi cauzată de insulinază, apariția de Ac anti-insulinici, infecții și acidoză ;
 - tratamentul este cauzal + schimbarea insulinei ;
 - administrarea insulinei în zone lipodistrofice determină *pseudorezistența* (absorbție deficitară) care se rezolvă prin simpla schimbare a locului de injectare ;
3. *hipoglicemia* apare prin supradozaj sau alimentație insuficientă, survenind la 3-4h după administrarea insulinei cristaline, după-amiaza sau dimineața devreme în cazul insulinei semilente și noaptea sau dimineața devreme în cazul insulinei lente ;
4. *fenomenul Somogyi* = hiperglicemie de rebound (hiperglicemie și cetonurie paradoxale, survenite în cazul excesului de insulină, cu hipoglicemie consecutivă care determină eliberare reactivă de hormoni hiperglicemianți : catecolamine + cortizol + somatotrop) ;
5. *fenomenul Dawn* = hiperglicemie matinală precoce (în zori, orele 5-7 a.m.), consecutivă creșterii circadiene a cortizolului și/sau a GH-ului (ar putea fi prevenit prin administrare la ora culcării de analogi *long-acting* ai somatostatinei).

Recomandări privind tratamentul cu insulină

- Insulina se păstrează la întuneric și răcoare (optim în frigider, dar nu în congelator). Poate fi păstrată timp de 1 lună la temperatura camerei fără să i se altereze calitățile.
- Insulinele retardizate (opaline) se agită înainte de administrare (pentru omogenizare).
- Administrarea se face imediat după extragerea din flacon.
- Este suficient ca pielea să fie curățată cu apă. Dezinfectarea cu alcool trebuie evitată (inactivează insulina) sau, dacă s-a efectuat, trebuie așteptat 1 minut înainte de injectare.
- Injectarea s.c. se face la adâncime de 10-15 mm, ținând acul perpendicular (oblic la 45° dacă țesutul este prea subțire).
- Înainte de administrare se verifică valabilitatea produsului, concentrația, tipul (rapidă, semilentă, lentă, mixtată).
- Schimbarea tipului de insulină necesită o supraveghere atentă și monitorizarea profilului zilnic al glicemiei.

Regimuri de administrare a insulinei

O modalitate simplă de administrare a insulinei o reprezintă utilizarea unei anume insuline pentru fiecare masă (rapidă sau ultrarapidă) și o insulină bazală separată (semilentă sau cu acțiune îndelungată). Deși necesită mai multe injecții, acest mod de administrare presupune o mai mare flexibilitate, premîind modificarea ritmului meselor. Mai mult, acest tip de administrare permite modificarea dozelor în scopul obținerii unui cât mai bun control glicemic. Mai jos sunt redate modalitățile mai frecvente de regim de administrare a insulinei.

1. *Regimul convențional* (clasic) constă în administrarea unei doze fixe de insulină (adaptând regimul de viață) : fie 1-2 prize de insulină-retard/zi \pm insulină rapidă, fie 3 prize fixe de insulină rapidă :

- tehnica folosind o *priză zilnică de insulină lentă* este recomandată persoanelor cu necesar zilnic de insulină mic (≥ 30 UI) și cu program de viață foarte regulat : este de asemenea preferată (pentru simplitatea ei) la vârstnici ;

- tehnica folosind *două prize zilnice de insulină semilentă* (orele 7 și 19), cu doza de seară mai mică (pentru a evita hipoglicemia nocturnă); dacă nu se controlează bine hiperglicemia postprandială, se asociază insulina rapidă (eventual forme mixtate); proporția de insulină rapidă trebuie adaptată individual; doza obișnuită zilnică este de 0,6-0,8 UI/kgc (inițierea se face însă cu 0,5 UI/kgc).

2. *Regimul „optimizat”* constă în adaptarea dinamică a dozelor în funcție de regimul de viață și automonitorizarea glicemiei; demararea acestui regim oferă rezultate superioare.

Avantaje:

- regim de viață mai puțin rigid;
- control superior al glicemiei (atestat prin valori ale Hb glicozilate sub 7%) și al complicațiilor microangiopatice; obiectivul este menținerea glicemiei în limitele 80-160 mg/dl.

Doza de insulină retard se ajustează în funcție de glicemia matinală: se crește sau se scade cu câte 2 UI după cum glicemia este peste 90 mg/dl sau sub 60 mg/dl.

Doza de insulină rapidă se ajustează în funcție de glicemia postprandială (la 1h): se scade/crește cu câte 2 UI după cum glicemia este sub 60 mg/dl sau peste 140 mg/dl.

Controlul glicemic este apreciat în funcție de glicemii și de valoarea HbA1c (tabelul 92).

Tabelul 92. *Obiectivele controlului glicemic*

Criteriu	Frecvență	Obiectiv
HbA1c	3-4 luni	< 7%
Glicemie à jeun	în funcție de necesități	70-130 mg/dl
Glicemie postprandială (la 2h)	în funcție de necesități	< 180 mg/dl

În anumite circumstanțe, obiectivele diferă: mai laxe pentru vârstnici, mai severe pentru femeile gravide.

Antidiabetice orale

În pofida răspândirii și morbidității diabetului zaharat tip 2, medicația antidiabetică orală a fost limitată la un singur grup de medicamente (sulfamidele) vreme de aproximativ 40 de ani. Următoarea categorie au fost biguanidele, pentru ca, abia în ultima decadă, arsenalul terapeutic să fie îmbogățit cu noi clase terapeutice, fiecare cu un mecanism distinct de acțiune, ceea ce face posibilă și eficiență asocierea lor. Tratamentul diabetului de tip 2 este de lungă durată, necesitând o bună colaborare între cei doi parteneri ai actului terapeutic: medicul și pacientul. Strategia tratamentului DZ tip 2 include modificarea stilului de viață (modificarea dietei, activitate fizică) și terapie medicamentoasă, măsuri sistematice și ample, susținute și agresive, astfel încât să evite sau să întârzie cât mai mult apariția complicațiilor.

Sulfamidele hipoglicemiante

Sulfamidele hipoglicemiante (derivați de sulfoniluree) s-au dezvoltat în anii '50. Referirile se fac la medicamentele de primă generație (clorpropamida, tolbutamida) și a doua generație (glibenclamida, glipizid, glimepirid). Față de prima generație, cu doze mai mari pentru obținerea eficacității, semiviață îndelungată, ducând la efecte de cumul, mai multe efecte adverse (între care diabetul insipid și reacția de flushing la alcool – specifice clorpropamidei), medicamentele din a doua generație sunt mai potente (de aproximativ 100 de ori), au o acțiune mai rapidă și o semiviață mai mică, iar administrarea se face într-o singură doză.

Mecanism de acțiune : secretagogi, eficienți doar când pancreasul mai are rezerve de insulină :

- stimulează secreția celulelor beta-Langerhans ;
- facilitează detașarea insulinei de pe proteinele de transport ;
- cresc transportul transmembranar de insulină ;
- potențează efectul periferic al insulinei prin creșterea numărului de receptori la nivelul țesuturilor-țintă ;
- la nivel hepatic inhibă glicogenoliza, cresc glicoliza, scad gluconeogeneza, cresc lipogeneza și inhibă oxidarea AGL.

Metabolismul mitocondrial al glucozei duce la generare de ATP și creșterea raportului intracelular de ATP/ADP, ceea ce duce la închiderea canalului de potasiu ATP-sensibil (K_{ATP}) la nivelul membranei plasmactice, cu depolarizarea membranei și stimularea canalelor de calciu, influxul intracelular de calciu ducând la exocitoza insulinei. K_{ATP} are două subunități necesare pentru a fi funcțional, una din ele având situsuri de fixare atât pentru ATP, cât și pentru sulfoniluree – sulfoniluree receptor tip 1 (SUR1). Creșterea raportului ATP/ADP sau legarea de SUR a unei sulfonilurei sau a metaglinidelor determină închiderea K_{ATP} și secreția de insulină.

Indicații

DZ tip 2 de gravitate medie – premisele unui răspuns favorabil :

- vârsta sub 40 de ani ;
- vechimea depistării diabetului sub 5 ani ;
- normoponderali ;
- absența tratamentului anterior cu insulină.

Contraindicații

- indicațiile insulinei ;
- graviditate ;
- granulocitopenie sau/și trombocitopenie ;
- insuficiență renală sau hepatică avansată.

Reacții adverse

- hipoglicemie (până la comă !) în special la drogurile cu durată lungă de acțiune ($> 24h$), cu efect cumulativ. În aceste condiții, inițierea tratamentului cu sulfoniluree trebuie făcută la doza minimă.
- hiponatremie (prin potențarea ADH) – clorpropamidă ;
- greață, vărsături ;

- citopenii (trombocitare, granulocitare) ;
- colestază ;
- hemoliză (evidențiază deficitul de G-6-PD) ;
- efect disulfiram-like (asocierea cu alcoolul determină flushing intens, întocmai ca la asocierea alcool + disulfiram-Antabus) ;
- teratogenitate ;
- creșterea în greutate (3 kg în primii 3-4 ani de tratament).

Interferențe medicamentoase

- 1) *potențarea efectului hipoglicemiant* :
 - a) prin interferarea metabolismului hepatic :
 - acenocumarol
 - fenilbutazonă
 - sulfamide antiinfecțioase
 - cloramfenicol
 - clofibrat
 - b) prin reducerea excreției urinare :
 - fenilbutazonă
 - salicilați
 - allopurinol
 - probenecid
 - c) prin efect aditiv :
 - perhexilina
 - salicilați
 - d) prin scăderea răspunsului adrenergic la hipoglicemie :
 - IMAO
 - b-blocante neselective
 - e) prin competiție la legarea de proteinele plasmatice :
 - AINS
 - alte sulfamide (furosemid, antibiotice)
 - benzodiazepină
- 2) *reducerea efectului hipoglicemiant* :
 - diuretice și antihipertensive : tiazide, diazoxid
 - hormoni : ACTH, cortizonice, contraceptive orale (estrogeni), hormoni tiroidieni
 - adrenergice : isoprenalina, orciprenalina, salbutamol
 - anticonvulsivante : fenitoină
 - tuberculostatice : HIN, rifampicina
 - psihotrope : amitriptilina, fenotiazină, carbonat de litiu, marijuana.

Biguanidele

Mecanism de acțiune

Mecanismul molecular de acțiune nu este încă elucidat. Se presupune un mecanism direct, dar dovedit este efectul secundar reducerii hiperglicemiei (scade sinteza hepatică), a trigliceridelor și a acizilor grași liberi (crește sensibilitatea). Studii in vitro recente au demonstrat că metforminul activează protein-kinaza activată de AMP (AMP-activated protein-kinase – AMPK), factor major de reglare a metabolismului lipidic și glucidic, necesară pentru efectele metforminului inhibitor asupra producerii de glucoză la nivelul hepatocitelor și stimulator asupra captării glucozei la nivel muscular.

Preparate

Metforminul este antidiabeticul oral cel mai utilizat în America și al doilea în majoritatea țărilor europene, după gliburid. Fenformin a fost abandonat din cauza potențialului de a induce acidoza lactică.

Indicații : DZ tip 2 cu obezitate, care nu poate fi echilibrat exclusiv prin dietă.

Contraindicații

- insuficiența hepatică ;
- insuficiența renală chiar minimă (se elimină renal) ;
- insuficiența respiratorie severă ;
- sarcină ;
- alcoolism (risc de hipoglicemie + acidoză lactică !) ;
- metforminul trebuie evitat în afecțiuni care predispun la insuficiență renală sau/și hipoxie ;
- IMA ;
- infecții severe ;
- manevre chirurgicale majore ;
- utilizarea de produși de contrast iodat.

Efecte secundare

- hipoglicemie (rareori),
- gastro-intestinale (20-30% pacienți) : greață, vărsături, diaree, epigastralgie ;
- anorexie, scădere în greutate ;
- acidoza lactică (foarte rară – 3/100 000 pacienți/an, în DZ + insuficiență hepatică, mai ales la consumul de alcool). Riscul este redus dacă sunt respectate contraindicațiile ;
- hiperlipemie ;
- fibrinoliza.

Mod de administrare : în cursul meselor sau imediat post-prandial, ajustând doza progresiv, până la doza minimă inefficientă.

- N.B.** a) *asocierea biguanide + insulină* poate permite suprimarea unei prize de insulină ;
b) *asocierea biguanide + sulfamide* crește secreția și utilizarea periferică a insulinei, permițând reducerea dozei de sulfamidă.

Inhibitorii alfa-glucozidazei

Preparate

Acarboza – primul inhibitor de α -glucozidază

Miglitol

Mecanism de acțiune

Pseudooligozaharide, neabsorbabile intestinal blochează (prin competiție enzimatică) enzimele α -glucozidazice (acarboza – în special zaharaza și glucoamilaza, mai puțin maltaza

și izomaltaza; miglitol – zaharoză și maltază, fără efect pe amilază), interferând cu absorbția glucidelor și determinând scăderea picurilor hiperglicemice și insulinemice;

Mod de administrare

Acarboza – inițial în doze de 50 mg de 3/zi; ar frâna dezvoltarea microangiopatiei;

Contraindicații

- Afecțiuni inflamatorii biliare;
- Ciroză;
- Creatină plasmatică crescută ($> 177 \mu\text{mol/l}$).

Efecte secundare :

- creșterea fermentației intestinale (meteorism, flatulență, diaree),
- efect hipoglicemic-like.

Tiazolidindione

Mecanism de acțiune

Tiazolidindionele sunt agoniști selectivi ai peroxisome proliferator-activated receptor • (PPAR γ), membru al superfamiliei receptorilor hormonal nucleari care funcționează ca factori de transcripție activați de liganzi. Efectul primar se exercită la nivelul țesutului adipos, urmat de efecte benefice la nivelul altor ținte ale insulinei. Mai recent s-a demonstrat că agoniștii de PPAR γ cresc adiponectina, proteină derivată din adipocite, cu rol de sensibilizare la insulină.

Scad rezistența la insulină și cresc eficacitatea insulinei, atât a celei endogene, cât și a celei administrate prin injecție. Consecința este scăderea glicemiei și a insulinemiei à jeun, reducerea AGL.

Efecte adverse

- creștere în greutate;
- edeme;
- scăderea Ht și a Hb;
- creștere reversibilă a transaminazelor;
- creșterea frecvenței fracturilor la femei.

Preparate

Pioglitazona, Rosiglitazona. Cu unele pie de preparat, glitazonele și-au dovedit eficiența în stimularea secreției insulinei și scăderea hemoglobinei glicate. Pioglitazona are efecte pozitive și asupra lipidelor (scade trigliceridele și crește HDL). Rosiglitazona pare a fi mai eficientă în 2 prize decât în priză unică. O primă glitazonă, troglitazona, a fost retrasă de pe piață din cauza efectului toxic hepatic, cu apariția de hepatită fulminantă. Produsele actuale nu au acest efect.

Tabelul 93. *Principalele caracteristici ale antidiabeticelor orale*

Antidiabetic oral	Sulfoniluree	Metiglinide	Biguanide	Inhibitori α -glucozidază	Glitazone	Inhibitorii DDP4
Mecanism	Stimulează prima fază a secreției de insulină prin blocarea K ⁺ în cel β .	Stimulează prima fază a secreției de insulină prin blocarea K ⁺ în cel β .	Scad producerea hepatică de glucoză, cresc captarea musculară de glucoză.	Scad producerea hepatică de glucoză. Întârzie absorbția de glucoză (scad picul postprandial).	Cresc sensibilitatea la insulină prin activarea receptorilor PPAR γ .	Cresc secreția de insulină glucoz-dependentă. scad secreția de glucagon prin inhibarea enzimei care metabolizează încretinele.
Eficiență (\downarrow HbA1c)	-1-2%	-1-2.5%	-1-2%	-0,5%	-1-1,5%	-0,5-1%
Preparate	Glimiperide, Glipizide, Glyburide, Tolbutamide, Chlorpropamide	Repaglinide, Nateglinid	Metformin	Acarboza, Miglitol	Rosiglitazona, Pioglitazona	Sitagliptin, Vildagliptin
Indicații	De primă intenție la pacient cu greutate normală	De primă intenție la pacient cu greutate normală	De primă intenție la pacient supraponderal	De primă intenție la pacient cu greutate normală	Numai în asociere, după eșecul monoterapiei	Monoterapie sau asociat cu metformin sau glitazone
Contraindicații	– sarcină și alăptare – insuficiență hepatică/renală severă – alergie la sulfamide	– sarcină și alăptare – insuficiență hepatică	– > 70 ani – patologie acută – insuficiență renală / hepatică – oprire înainte și 48 h după subst de contrast iodată	– boli digestive	– sarcină, alăptare – insuficiență hepatică/renală severă – insuficiență cardiacă – asociere cu insulină	– hipersensibilitate – insuficiență renală
Administrație	Doză progresivă, la subiectul în vârstă se preferă preparate cu semiviață scurtă	Doză progresivă, crescută săptămânal	Doză progresivă, la mijlocul mesei după	Doză progresivă, înainte de începerea mesei	Inițiat de specialist diabetolog/ endocrinolog/ medicină internă	Doză progresivă; scăzută în funcție de clearance
Beneficii	Experiență crescută, îmbunătățește prognosticul vascular, preșcăzut	Mimează acțiunea fiziologică a insulinei, \downarrow hiperglicemia postprandială	Experiență crescută, \downarrow / nu afectează greutatea, rar hipoglicemie, îmbunătățește prognosticul vascular.	\downarrow Hiperglicemia postprandială nu influențează greutatea, nu dă hipoglicemie, nu are efecte sistemice	Sensibilizare la insulină, absența hipoglicemiei, efecte favorabile lipidice și vasculare, potențial de preservare a celulelor β	Puține efecte adverse, nu dau hipoglicemie, preservare celule β

Risc	Hipoglicemie, creștere ponderală	Hipoglicemie, creștere ponderală, experiență restrânsă, scump, multe prize zilnice	Diarere, acidoză lactică	Flatulență, scump, multe prize zilnice	Edeme, creștere ponderală, insuficiență cardiacă (subiecți predispuși), funcție hepatică, risc de fractură, scump	Scump, experiență clinică limitată, fenomene alergice
------	----------------------------------	--	--------------------------	--	---	---

Metiglinide

Metiglinidele sunt o nouă clasă de secretagoge de insulină non-sulfoniluree. *Repaglinida*, introdusă în 1998, a fost primul membru al clasei.

Mecanism de acțiune

Stimulează prima fază a secreției de insulină. Spre deosebire de sulfoniluree, acțiunea nu este prezentă și *in vitro* – metiglinidele amplifică secreția de insulină glucoz-stimulată, mai ales la o glicemie de 180 mg/dl.

Efecte adverse

- hipoglicemie (16%);
- infecții ale căilor aeriene superioare;
- cefalee.

Inhibitori ai dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV)

GLP-1 (glucagons-like peptide 1) este un hormon incretină, secretat ca răspuns la ingestia de alimente bogate în grăsimi și carbohidrați, sintetizat la nivelul intestinului subțire din pro-glucagon. Are numeroase acțiuni incluzând stimularea secreției de insulină, îmbunătățirea răspunsului celulelor beta la glucoză, inhibarea golirii gastrice, supresia secreției de glucagon, acțiune anorexică centrală. În plus, stimulează proliferarea și diferențierea insulelor pancreatice inhibând apoptoza. Pacienții cu diabet tip 2 au nivele scăzute de GLP-1 activ. Cum GLP-1 nu poate fi administrat, deoarece este rapid metabolizat de dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4), inhibarea DPP-IV este o soluție alternativă pentru creșterea GLP-1. Studii randomizate controlate au demonstrat că inhibitorii DPP-4 scad HbA1c (peste ¾ pacienți ating scopul terapeutic – HbA1c < 7%), efect care se păstrează în timp și determină o scădere ponderală.

Preparate existente pe piață: *Vildagliptin*, *Sitagliptin*. Două alte produse se află în stadii avansate de studiu: *sexagliptin* (faza 3), *denagliptin* (faza 2).

Incretin-mimetice

Aceste preparate acționează prin sinergie cu incretinele (GLP-1, GIP): cresc secreția de insulină glucoz-dependentă, inhibă secreția de glicagon, întârzie evacuarea gastrică, determină sațietate.

Pot determina și o scădere ponderală.

Preparat : *Exenatid*. Administrare injectabilă, imediat înaintea mesei. Datele existente în prezent demonstrează capacitatea sa de a scădea HbA1c cu 1%, efect susținut la 3 ani, la care se adaugă și o scădere ponderală medie de 5 kg. În așteptarea aprobării se află și preparatul retard (*Exenatid LAR*). Un al doilea reprezentant al clasei, *Liraglutid*, se află în faza 3 de studiu.

Analogi de amilină

Amilina este un peptid pancreatic secretat odată cu insulina la mese, având mai multe efecte benefice : întârziere în evacuarea gastrică, senzație de sațietate, inhibarea secreției de glucagon. *Pramitilina* – analog de amilină – are indicații pentru DZ tip 1 și 2. Se administrează injectabil odată cu insulina. Scade picul postprandial de glicemie, stabilizează fluctuațiile glicemice. Determină scădere ponderală.

Antagoniști selectivi ai receptorului canabinoid 1

Sistemul endocanabinoid joacă un rol important în reglarea ingestiei de alimente și metabolismul energetic. *Rimonabant* este un antagonist selectiv al receptorului CB-1, cu rol benefic în reducerea foamei, a ingestiei de alimente, a greutății și creșterea sațietății.

Principii de tratament în diabetul zaharat tip 2

Schimbarea modului de viață – dietă, exercițiul fizic, scădere în greutate (acolo unde este cazul) – rămâne elementul central al tratamentului în DZ tip 2. Majoritatea pacienților însă „se abat” de la noul stil de viață încă din primul an.

Instituirea tratamentului medicamentos, atunci când este necesar, pune problema alegerii preparatului. În general, se ține cont de :

- nivelul glicemiei și rapiditatea cu care aceasta trebuie scăzută ;
- efectele pe termen lung (prevenirea complicațiilor cronice) ;
- efectele benefice non-glicemice ale tratamentului (influențarea echilibrului lipidic, sensibilizarea la insulină, influențarea greutății) ;
- efectele adverse și eventualele contraindicații ;
- complianță (mai bună pentru medicamentele cu priză unică) ;
- cost.

Teoretic, oricare dintre agenții orali poate fi utilizat de primă intenție. Datorită rolului primordial pe care îl joacă insulino-rezistența în etiopatogenia diabetului zaharat, numeroși autori privilegiază, într-o primă etapă, sensibilizatorii la insulină (metformin, glitazone) față de secretagoge (derivații de sulfonil-uree, metiglinide).

Terapia combinată este în general preferată creșterii dozei unui singur medicament (cu excepția metforminului la care s-a dovedit corelația doză-eficacitate).

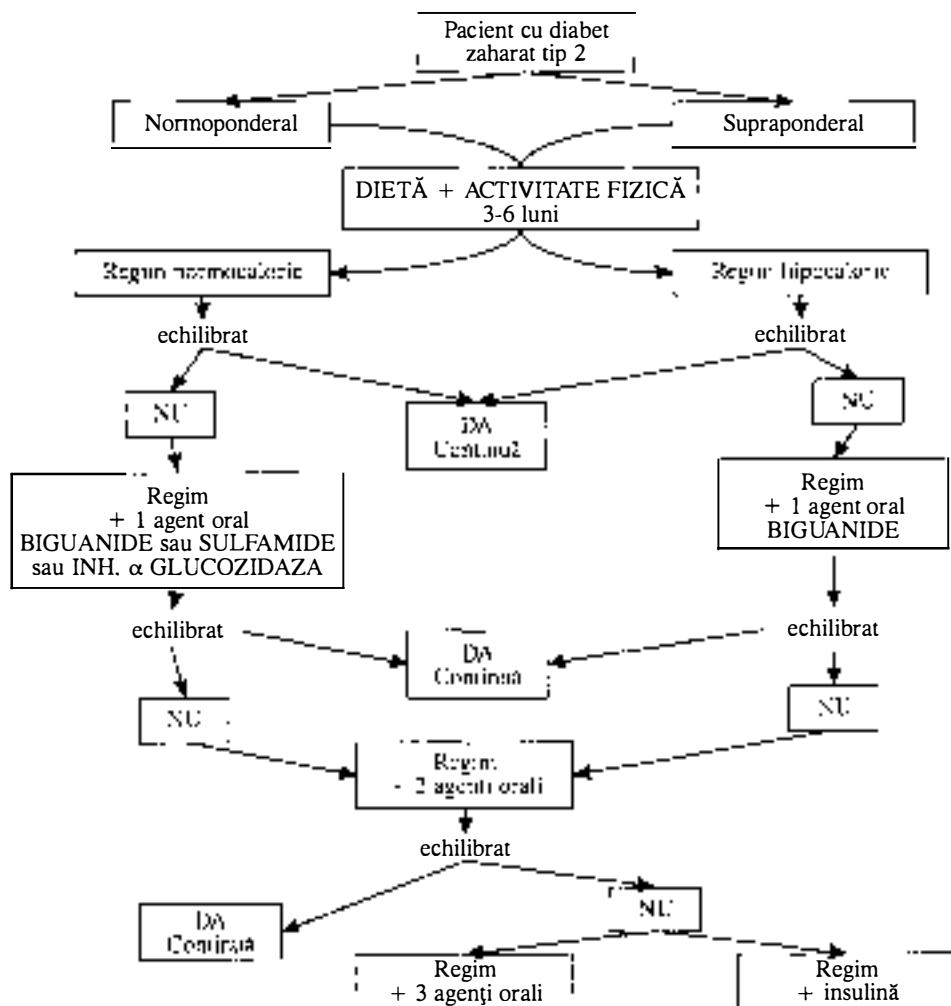


Figura 86. Etapele tratamentului în diabetul zaharat tip 2

Majoritatea ghidurilor terapeutice propun un tratament în trepte. Figura 86 prezintă una dintre posibilitățile clasice de abordare, cu diferențiere între diabetul obez și cel non-obe. În esență, terapia începe prin modificarea stilului de viață la care se adaugă de cele mai multe ori metformin pentru ca, dacă hemoglobina glicată nu ajunge la valoarea-țintă ($< 7\%$), să se treacă la pasul următor: asociere de sulfoniluree, acarboză, glitazone sau chiar insulină (oricare dintre aceste variante fiind posibilă și depinzând în primul rând de factorii de risc), protocolul avansând în funcție de obținerea rezultatelor (dacă nu se obțin efecte cu bioterapia orală se trece la triterapie sau se adaugă insulină, dacă s-a adăugat deja insulină și HbA1c tot nu este la valoarea-țintă, se intensifică terapia insulinică).

Nu și-au găsit încă locul în această schemă incretinele, al căror mecanism de acțiune este complementar: dacă medicația „clasică” se adresează secreției de insulină (scăderea rezistenței – metformin și glitazonă, stimularea secreției sulfamide, insulina prin ea însăși), incretinele reglează (și) aportul, intervenind practic pe celălalt braț al balanței.

Particularități terapeutice

Tratamentul diabetului la gravide

Dieta va fi adaptată la necesitățile speciale ale sarcinii :

- aport caloric = 35 cal/kg (repartizat în trei prânzuri + trei gustări) ;
- glucide = 45-55% ;
- proteine = 20-25 % (1,5 g/kgc) ;
- lipide = 30-35%.

Dacă până nu de mult se spunea că medicația orală este contraindicată, în prezent există dovezi ale inocuității unora dintre antidiabeticele orale.

Insulina

Insulina cristalină și insulina NPH pot fi folosite fără riscuri în sarcină.

Dintre analogii de insulină, cei cu acțiune rapidă nu trec bariera hemato-placentară și pot, de asemenea, să fie utilizați.

Glargina are afinitate crescută pentru receptorul IGF1, determinând o creștere a activității IGF1 care poate fi de nedorit în sarcină. Deși în studiile efectuate până acum nu s-a demonstrat nici o diferență între insulina glargine și NPH în ceea ce privește evoluția sarcinii și a nou-născutului sau/și dezvoltarea retiopatiei (în care IGF1 ar putea juca un rol), deocamdată glargina nu se recomandă în sarcină. Pentru detemir nu există încă studii care să îi dovedească inocuitatea, deși în studiile pe animale nu există nici o diferență între insulina detemir și insulina umană în ceea ce privește teratogenitatea.

Medicația orală

Prima generație de sulfamide trecea bariera hemato-placentară, ceea ce a determinat interzicerea utilizării sulfamidelor în sarcină. Dintre cele de nouă generație însă, gliburid a fost detectat în sângele ombilical. Studii recente nu au găsit nici o diferență în controlul diabetului și evoluția sarcinii între gliburid și insulină. Controlul glicemiei nu este însă optimal, astfel încât aproximativ 20% din aceste paciente vor trebui să treacă pe insulină.

Metformina, deși trece bariera placentară, nu pare a avea efecte negative. Totuși, până la finalizarea trial-urilor în curs, nu se recomandă administrarea sa în diabetul gestațional, iar la gravidele cu diabet tip 2 aflate sub tratament cu metformin se recomandă să fie întrerupt. La femeile cu PCOS însă se recomandă continuarea tratamentului, întrucât s-a demonstrat o rată mai mică de avorturi spontane și diabet gestațional.

Tiazolidindionele trec bariera placentară și, din cauza puținelor date privind inocuitatea lor în sarcină, se recomandă întreruperea și pasajul la insulină la gravidele diabetice.

Acarboza nu trebuie administrată în sarcină, deoarece contribuie prea puțin la atingerii glicemiei-țintă și determină mai multă macrosomie fetală.

Tratamentul comei acidocetozice

Măsurile terapeutice vor fi obligatoriu concomitente (insulinoterapie + reechilibrare hidroelectrolitică).

Conducerea tratamentului

Rehidratarea (total = 3000 ml în primele 3h) :

- ora I : 1500 ml NaCl 9‰,
- ora II : 1000 ml NaCl 9‰,
- ora III : 500 ml NaCl 9‰,

apoi :

- dacă starea de conștiență revine → se continuă cu 250 ml/h,
- dacă starea de conștiență nu revine → se continuă cu 500 ml/h (monitorizat clinic pentru a preveni hiperhidratarea), se verifică eventualitatea coexistenței unei cauze asociate de pierdere a conștienței.

Imediat ce starea de conștiență permite, se hidratează per os (sucuri de fructe proaspete, supe).

Insulinoterapia

Esențială în tratamentul comei acido-cetozice este terapia cu insulină în doze fiziologice. Regimul preferat în prezent este cel *low doses*, cu un bolus de insulină de 0,1 U/kg/h, rata optimă de reducere a glicemiei de 50-70 mg/h. Dacă acest obiectiv nu e atins în prima oră, doza de insulină se poate dubla. Când glicemia ajunge la 250 mg/dl, ritmul perfuziei poate fi scăzut la jumătate, iar perfuzia cu NaCl 9‰ se înlocuiește cu glucoză 5% sau chiar 10%.

1. Nu se recomandă introducerea insulinei în flaconul de rehidratare.
2. Unii autori recomandă abținerea de la administrarea insulinei câtă vreme $K < 3,3$ mmol/l.
3. Administrarea de KCl (întotdeauna necesară) se face doar când diureza atinge 40 ml/h.

Administrarea de NaHCO₃ nu se indică de regulă deoarece alcalinizarea rapidă frânează eliberarea tisulară de O₂ de către Hb.

Factori de rău prognostic :

- prăbușirea TA ;
- azotemia (IRA prerenală) ;
- coma profundă ;
- patologia asociată cu deficit funcțional sever de organ.

Tratamentul comei hiperosmolare

Este mai rară decât coma acidocetozică, dar implică un risc mai mare de deces (până la 50% la vârstnici !) și asociază adesea semne neurologice de focalizare (tromboze favorizate de hemoconcentrație). Majoritatea pacienților sunt vârstnici, cu diabet necunoscut sau modest (controlat prin dietă ± antidiabetice orale). Tratamentul este similar celui din coma acido-cetozică, dar deficitul hidric fiind mai mare în primele 24 ore trebuie administrați cam 10-12 l, din care prima jumătate în primele 6 h, cu un debit de cca 1l/h.

Tratamentul comei hipoglicemice

Hipoglicemia este consecința excesului absolut sau relativ de insulină circulantă (în raport cu nivelul actual al glicemiei).

- a) Hipoglicemia ușoară – ingestie de zahăr (3 bucăți sau 3 lingurițe) sau suc de fructe concentrat (3 linguri de supă) sau dulceață (5 lingurițe) sau miere (3-4 lingurițe).
- b) Comă – *Glucoză 33%* 3-4 fiole i.v. (revenire imediată).
 - *În caz de agiție psihomotorie cu imposibilitatea administrării i.v.* → GLUCAGON 1 mg i.m. (readuce starea de conștiință), urmat de administrare orală de glucoză.

- N.B.** 1. În caz de dubiu cu privire la etiologia comei la un diabetic cunoscut, se începe prin administrarea a 50 ml Glucoză 33 % ; coma hipoglicemică se remite, iar coma acidocetozică nu va fi agravată.
2. Persistența comei după normalizarea glicemiei se poate datora unor leziuni cerebrale grave (eventual consecutive hipoglicemiei prelungite sau repetate : edem cerebral și hemoragii interstițiale), impunând consult neurologic.

Tratamentul comei hiperlactacidemice

Rară astăzi, este sugerată de instalarea progresivă de dureri abdominale și musculare, alterarea stării de conștiință (obnubilare → comă), hTA, respirație acidotică (fără halenă cetonică!) și confirmată biologic de contrastul dintre acidoza severă ($\text{pH} < 7,1$) și glicemia normală sau moderat crescută ($< 400 \text{ mg/dl}$) cu cetonurie absentă, precum și de hiperlactacidemie (7 mEq/l). Principiile terapiei sunt : asigurarea unei bune ventilații + oxigenoterapie (când $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$) ; combaterea hTA, combaterea acidozei și insulinoterapie : 6 U/h (preferabil cu seringă electrică).

Tratamentul complicațiilor infecțioase

Gravitatea complicațiilor infecțioase constă în tendința de a dezechilibra diabetul până la acidocetoză ; pe de altă parte, dezechilibrarea diabetului favorizează infecțiile. Terapia trebuie să fie promptă (antibiotice, antimicotice), iar echilibrarea se face în mod optim cu insulină.

Terapia complicațiilor cronice

Necesită, înainte de toate, o echilibrare cât mai bună a diabetului (cu evitarea picurilor hipo- și hiperglicemice), la care se asociază măsurile terapeutice uzuale, ținând cont că gravitatea poate fi subevaluată prin lipsa (atenuarea) durerii din cauza neuropatiei senzitive.

Perspective

Ca și în alte patologii, ultima decadă a schimbat esențial arsenalul terapeutic al diabetului zaharat. Noile preparate orale și injectabile (descrise anterior), terapia imunosupresivă,

anticorpilor monoclonali, transplantul de pancreas sunt câteva direcții de dezvoltare care vor contribui la ameliorarea prognosticului și a calității vieții la pacienții cu diabet zaharat.

De reținut

- Diabetul zaharat reprezintă un grup de dezordini metabolice având ca numitor comun hiperglicemia, cu evoluție cronică, determinând perturbarea metabolismelor și ducând la lezarea cordului și a vaselor, a rinichilor, a nervilor și a ochilor.
- Diagnosticul diabetului zaharat rezidă în măsurarea glicemiei.

• Criteriile de diagnostic, ca și nomenclatura au fost recent modificate.

- **Clasificarea** identifică patru tipuri de diabet: „tip 1”, caracterizat prin distrucția celulelor beta printr-un proces autoimun și ducând la deficit absolut de insulină, „tip 2”, caracterizat prin insulino-rezistență în țesuturile periferice, „alte tipuri specifice”, cu etiologii diverse cunoscute – defect genetic, defecte ale acțiunii insulinei, boli pancreatice, diabet asociat cu alte endocrinopatii și „diabet gestațional”.

• **Diagnosticul** se stabilește prin trei modalități:

- 1) decelare ocazională a unei glicemii > 200 mg/dl (11,1 mmol/l);
- 2) glicemie à jeun (ultimele prânz fiind luat cu peste 8h înainte) > 126 mg/dl (7,0 mmol/l);
- 3) glicemie > 200 mg/dl la 2h post-ingestie a 75 g de glucoză (HGPO – OGTT),

• confirmate prin încă o determinare în altă zi.

- **Diabetul de tip 1** este mai frecvent la tineri (≤ 35 ani). Etiopatogenia sa recunoaște rolul important al imunității, predispoziția genetică și rolul factorilor de mediu. Debutul este rapid, de multe ori prin decompensare. La debut, hiperglicemia este, de obicei, > 300 mg/dl iar complicațiile sunt absente. Tratamentul constă numai în administrare de insulină (insulino-dependență).

- **Diabetul de tip 2** apare, în general, după 40 de ani, determinismul genetic fiind mai important (concordanță de $> 90\%$ la gemenii monoziagoți). Debutul este lent și insidios, iar complicațiile sunt prezente la debut în 50% din cazuri. Pacientul este, de obicei, supraponderal. Insulina este rareori necesară, tratamentul bazându-se pe modificarea stilului de viață și antidiabetice orale.

Tratamentul în diabet are trei piloni principali:

- – modificarea stilului de viață;
- – insulina;
- – antidiabetice orale.

• Fiind vorba de o boală cronică, bolnavul trebuie încurajat și sprijinit în urmarea indicațiilor terapeutice. **Educația terapeutică** are un rol primordial.

- **Modificarea stilului de viață** presupune activitate fizică și dietă, la diabeticul de tip 2 aceasta având un dublu scop: reducerea atât a aportului glucidic, cât și a aportului caloric.

- **Insulina** se clasifică în funcție de tipul de acțiune în *rapidă* (insulina cristalină), analogi cu acțiune *ultrarapidă* (lispro, aspart, glulisină), *semilentă* (NPH) și analogi cu acțiune *îndelungată* (glargină și detemir).

Antidiabeticele orale cuprind acum mai multe clase, multe dintre ele fiind introduse în ultimul deceniu : *sensibilizatori de insulină* (metformin, tiazolidindione – rosiglitazona, pioglitazona), *secretagoge* (sulfamide – Glimiperide, Glipizide, Glyburide, Tolbutamid, metiglinide – repaglinid, nateglinid), *inhibitori de a glucozidază* (acarboza, miglitol), *incretine* (inhibitori ai dipeptidil-peptidazei IV – sitagliptin, vildagliptin, incretin mimetice – exenatid), *analogi de anilină* (pramitilina), *antagoniști selectivi ai receptorului canabinoid 1* (rimonabant).

Tratamentul diabetului tip 1 constă în administrare de insulină. Tratamentul optim presupune o insulină bazală cu bolusuri de insulină rapidă la mese.

Tratamentul diabetului de tip 2 se realizează în trepte, pornind de la modificarea stilului de viață și continuând cu adăugarea treptată a medicamentelor – întâi monoterapie orală, tratamentul maxim fiind considerat triterapia, eșecul acesteia presupunând trecerea pe insulină (uneori temporară).

Un echilibru glucidic optim ($HbA1c < 7$) îmbunătățește prognosticul, reducând riscul complicațiilor. Pentru obținerea și menținerea sa, autosupravegherea alături de bilanțul anual al complicațiilor sunt esențiale.

Durerea în patologia endocrină

Eusebie Zbranca

„Privirea cea mai generală ne arată că cei doi dușmani
ai fericirii omenești sunt durerea și plictiseala.”
(Schopenhauer, *Aforisme*)

„Acesta-i leacul durerii : să nu te gândești la ea.
Căci ea nu dispare gândindu-te la ea, ci dimpotrivă crește.”
(*Mahābhārata*)

Introducere

Durerea nu ocolește bolile endocrine.

Sindromul tumoral hipofizar are ca simptom important durerea, sub forma cefaleei, cu evoluție caracteristică a intensității și sediului său. În patologia tiroidiană, durerea te orientează spre diagnostice care se pot pune aproape cu precizie doar prin examen clinic. O tiroidită acută are printre semnele cardinale durerea, alături de roșeață și temperatură. O hemoragie într-un chist tiroidian determină un anumit fel de durere. O tiroidită subacută se manifestă printr-o durere locală sau iradiată, ducându-l pe bolnav uneori la stomatolog sau la ORL-ist.

Și alte boli endocrine se pot asocia cu dureri.

Nici patologia paratiroidiană nu-i lipsită de dureri. Un hiperparatiroidian suferă foarte mult când face o colică nefrectică sau când îi apar fracturi la traumatisme minime ori un hipoparatiroidian când face contracturi musculare. O decompensare addisoniană se anunță prin lombalgii și durere dramatică atunci când ia aspectul unui abdomen acut.

Durerile ce însoțesc disfuncțiile ovariene sunt probabil unele dintre cele mai frecvente manifestări simptomatice din patologia umană. Dismenoreea esențială, cea primară sau cele secundare afectează milioane de femei lunar.

Nici durerile testiculare nu lipsesc. Frecvența lor le face însă mai puțin semnificative.

Așadar, durerea sub diverse forme de manifestare nu lipsește nici din tabloul diverselor afecțiuni endocrine umane (tabelul 94). Și bolnavul și-o povestește, pentru că, așa cum spunea un autor (L. Angurei, 1979), „Omul nu este singurul animal care suferă, dar este singurul care poate vorbi despre durerea sa”. Descrierea sa depinde în bună măsură de informație. Pentru un medic este important să „traducă” datele de interogatoriu din limba populară în cel medical și să-i releve expresia sa semiologică. Ulterior, urmează încadrarea sa într-un tablou ce va permite orientarea diagnostică. Toate cele spuse se

referă în special la ceea ce se cheamă durere fizică. Există însă și durerea morală, ce poate însoți nu numai suferințe psihice, ci și dezordini endocrine. Ce va fi simțind un diabetic atunci când i se descoperă boala și i se spune că o viață întreagă va fi dependent de insulină? Ce va fi simțind o femeie tânără căreia i se face o histerectomie și, din varii motive (oare totdeauna justificate?), și castrare? Ce va fi simțind un nanic ce vine plin de speranță la medic și acesta, după un șir de explorări sofisticate, îi spune că este prea târziu? Capitolul este vast... Ne vom opri doar asupra durerii fizice, a locului ei, în ansamblul semiologic, în câteva boli sau disfuncții endocrine.

Tabelul 94. *Tipuri de dureri în bolile endocrine*

Tip de durere	Afecțiune
<i>Cefalee</i>	<ul style="list-style-type: none"> – tumori hipofizare – empty sella – apoplexia hipofizară – hipertensiune „endocrină” – feocromocitom – hipermineralocorticisme – boala Cushing – MEN – stări hipoglicemice – insuficiență corticosuprarenală
<i>Durere oculară</i>	– oftalmopatia basedowiană
<i>Durere cervicală</i>	<ul style="list-style-type: none"> – tiroidita – acută – subacută de Quervain – cronică – autoimună – Riedl – specifică – tbc – micotice – cancer – chisturi și pseudochisturi
<i>Durere lombară</i>	<ul style="list-style-type: none"> – boala Addison – orhite
<i>Durere abdominală</i>	<ul style="list-style-type: none"> – boala Addison – dismenoree
<i>Durere pelvină sau abdomeno-pelvină</i>	<ul style="list-style-type: none"> – dismenoree : – primară – secundară – hiperstimulare ovariană
<i>Durere mamară</i>	<ul style="list-style-type: none"> – bărbați : ginecomastie dureroasă – femei : sindrom premenstrual
<i>Durere musculară</i>	<ul style="list-style-type: none"> – hipoparatiroidie – spasmofilie – hipotiroidie
<i>Durere osoasă</i>	<ul style="list-style-type: none"> – generalizată : – osteoporoze – osteomalacii – hiperparatiroidie – localizată : – hiperparatiroidie

<i>Durere testiculară</i>	- „fiziologică” (sensibilitate) - varicocel - orhite - torsiune
<i>Durere vaginală</i>	- dispareunie - vaginită
<i>Durere colicativă</i> - colică nefretică	- hiperparatiroidie - MEN

Durerea în patologia hipotalamo-hipofizară

Cefaleea – durerea cefalică – este un simptom obișnuit în patologia hipofizară, îndeosebi cea tumorală.

Cefaleea în tumorile hipofizare

Hipofiza este un substrat anatomic frecvent afectat de transformări neoplazice, fiind sediul a circa 10-15% dintre tumorile intracraniene primare. După studii necroptice se pare că 11% din populație dezvoltă o tumoră hipofizară (!).

Majoritatea au o semnificație clinică minoră sau deloc. Tumorile mici pot produce sindroame clinice de hipersecreție hormonală, și nu datorită efectului de masă. Tumorile mai mari pot fi și ele hipersecretante, dar produc în plus o varietate de tulburări prin volumul lor. Evoluția supraselară poate comprima chiasma optică sau structurile hipotalamice și tija hipotalamo-hipofizară.

Adenohipofiza cuprinde cinci tipuri celulare diferite : lactotrope, somatotrope, corticotrope, tireotrope și gonadotrope, fiecare distingându-se funcțional prin capacitatea lor de a secreta prolactină (PRL), hormon de creștere (GH), hormon adrenocorticotrop (ACTH), hormon tireotrop (TSH) și hormoni gonadotropi – respectiv luteinizant (LH) și foliculostimulant (FSH).

Deși cu o susceptibilitate variabilă, transformarea neoplazică poate apărea în oricare dintre aceste tipuri celulare. În mod corespunzător, adenoamele rezultate rețin în general capacitatea secretorie, caracteristicile morfologice și nomenclatura celulei (celulelor) de origine. Clasificarea funcțională a adenoamelor hipofizare recunoaște 14 subtipuri principale de adenoame hipofizare (tabelul 95), fiecare având propriul profil morfologic imunohistochimic și biologic. Frecvența relativă a fiecărui tip este redată cel mai bine pe una din marile statistici de tumori hipofizare operate = seria de 3000 prezentată de Thapar, Kovacs și Muller (1995).

Tabelul 95. Frecvența adenoamelor hipofizare

Tipul celular	Incidență %
Adenom prolactinic cu secreție rare	26,6
Adenom prolactinic cu secreție densă	0,6
Adenom secretant de GH slab	7,3
Adenom secretant de GH dens	6,7
Adenom cu secreție mixtă GH-PRL	4,8
Adenoma tiroidian	1,4
Adenom acidofil cu celule sușă (de rezerva)	2,2
Adenoame cu celule cromofobe funcționale	8,0
Adenoame cu celule cromofobe „silenzioase”	6,0
Adenoame gonadotrope	6,4
Adenoame tirotrope	1,0
„Null cell adenoma”	16,3
Oncocitoame	8,9
Adenoame neclassificate	3,7

În dezvoltarea unui adenom hipofizar se conturează evolutiv un sindrom endocrin și apoi unul tumoral.

Sindromul endocrin variază în funcție de secreția tumorală, manifestându-se prin gigantism sau acromegalie (tumorile GH), amenoree-galactoree-sterilitate la femei, impotență-sterilitate la bărbați (tumorile PRL), boala Cushing și sindromul Nelson (tumorile ACTH), gușă și tirotxicoză (tumorile TSH), blocarea funcției gonadice prin secreție nepulsatilă a gonadotropilor (tumorile FSH și LH), sindroame complexe în secrețiile plurihormonale sau insuficiență hipofizară în tumorile nesecretante.

Cel care ne interesează în analiza capitolului de față este sindromul tumoral care are în componența sa simptomatică elementul durere, cefaleea.

Sindromul tumoral este secundar dezvoltării tumorii hipofizare care determină compresiunea asupra structurilor craniene și cerebrale vecine.

Cefaleea este determinată într-o primă fază de distensia capsulei hipofizare, înervată de filete provenind din ramul oftalmic al trigemenului. Poate fi receptată frontal, supra- sau retroorbital, bitemporal sau chiar în regiunea occipitală. Este un simptom precoce, permanent, ce își schimbă caracterul pe tot parcursul evoluției bolii. Frecvent debutează ca o cefalee pasageră, ocazională de efort, oboseală, dar destul de rapid capătă o anumită specificitate. Cu sediul deja precizat, cefaleea se generalizează, crește progresiv în intensitate, devine continuă, diurnă și nocturnă cu exacerbări neașteptate, rezistentă la medicația antialgică obișnuită. Ruperea diafragmului selar aduce o ameliorare bruscă a cefaleei. După un timp creșterea endocriniană a tumorii determină reapariția ei, de intensitate moderată, surdă, uneori cu manifestare în pusee. Depășirea unui anumit volum tumoral determină exacerbarea cefaleei, căpătând caracterele din sindromul de hipertensiune intracraniană (permanentă, cu paroxisme insuportabile, imobilizând bolnavul). Apar și alte semne ale sindromului de hipertensiune intracraniană: tulburări digestive (grețuri sau vărsături în timpul unei crize cefalalgice sau la schimbarea de poziție), tulburări intelectuale (modificări ale atenției, scăderea memoriei, încetinirea funcțiilor intelectuale, obnubilare – constatate de anturaj), alte tulburări (vertij, scăderea tranzitorie a acuității vizuale, diplopie). Într-un stadiu avansat, cefaleea devine atroce, fiind însoțită de vărsături,

tulburări intelectuale majore, tulburări vegetative, paralizie de nerv VI, crize comițiale generalizate.

Pe lângă fenomenele subiective, sindromul de hipertensiune intracraniană se caracterizează în această fază prin modificări obiective ale fundului de ochi – edem papilar, stază papilară și atrofie optică secundară.

Dacă este vorba de o tumoră ce secretă (și) GH, modificările osoase ale craniului pot induce un caracter nevralgic al cefaleei. Aceasta se datorează îngustării orificiilor osoase de urgență a nervilor cranieni. Apar nevralgii de tip oftalmic, arnoldian, orbicular, maxilar, mandibular.

Alte semne neurologice constau în crize comițiale (generalizate, temporale și, mai rar, jacksoniene), sindromul piramidal iritativ sau lezional, tulburări psihice explicate prin comprimarea exercitată de tumoră asupra elementelor din vecinătate. Tulburările psihice îmbracă un aspect de tip nevrotic în faza de debut și de tip psihotic în faza tardivă. Pe lângă alterările stării de conștiință pot apărea tulburări de reglare a temperaturii, ale somnului, ale aportului alimentar (bulimie sau anorexie) explicate de compresiunea asupra talamusului.

Gradul de dezvoltare a tumorilor hipofizare este reflectat fidel de starea aparatului vizual. În procesul de dezvoltare a tumorilor hipofizare există un stadiu în care simptomatologia este dominată de tulburările oculare.

În stadiul endocrin de dezvoltare intraselară a adenomului pot apărea episodic diminuări trecătoare ale acuității vizuale, scotoame tranzitorii. Într-un stadiu mai avansat, se conturează bine sindromul ocular al tumorilor hipofizare, care constă în afectarea tuturor elementelor obiective furnizate de examenul oftalmologic: acuitate vizuală, câmp vizual, fund de ochi.

Scade acuitatea vizuală uni- sau bilateral, până la cecitate uni- sau bilaterală. Deficitul de câmp vizual se prezintă la debut prin: hemiacromatopsie (pierderea vederii pentru verde și roșu în porțiunea temporală a câmpului vizual), scotoame hemianopsice bitemporale, cvadroanopsii temporale superioare bilaterale. Treptat se instalează hemianopsia bitemporală caracteristică. În funcție de dezvoltarea tumorii se pot întâlni: hemianopsie bitemporală, anopsie totală, cecitate pe un ochi și hemianopsie bitemporală pentru celălalt, hemianopsie bilaterală unilaterală, hemianopsie omonimă, hemianopsii altitudinale.

Uneori apare exoftalmia și paralizii de nervi oculo-motori.

Compresiunea tijei poate determina diabet insipid.

În fapt, manifestările oculare, neurologice și psihice pot fi cu mult mai complexe, reflectând volumul și direcția de evoluție a tumorii.

Cefaleea în alte afecțiuni hipofizare

Sindromul de „șa goală” („Empty Sella Syndrome”)

Acest sindrom apare când spațiul subarahnoidian se extinde în interiorul șei turcești, umplând-o parțial cu lichid cefalorahidian.

Cauzele sindromului de „șa goală”:

- primare:
 - incompetență congenitală a diafragmului selar;

- prevalență la studii necropsice între 5-23 % ;
- secundare :
 - chirurgie sau iradiere hipofizară pentru tumoră ;
 - necroză hipofizară post-partum (sindrom Sheehan) ;
 - infarct hemoragic „subclinic” în adenoame GH sau PRL.

Tabloul clinic poate fi complex.

Se notează exces ponderal, hipertensiune sistemică, hipertensiune intracraniană „benignă”. Cefaleea se întâlnește la aproximativ 48% din bolnavi (Greenspan, 1999), fiind unul dintre motivele de prezentare la medic și de inițiere a algoritmului de explorare care permite diagnosticul.

Cefaleea în apoplexia hipofizară

Apoplexia hipofizară este consecința unui infarct hemoragic hipofizar, ca o manifestare posibil evolutivă a unui adenom hipofizar (cel mai frecvent), dar și pe o hipofiză normală în hemoragii obstetricale (sindromul Sheehan), hipertensiune intracraniană, tratamente cu anticoagulante. Printre alți factori predispozanți se citează : diabetul zaharat, afecțiuni hemoragice, traumatismele craniene, iradierea hipofizară, pneumoencefalografia, angiografia carotidiană, ventilația asistată.

Expresia clinică a hemoragiei este cea a unui sindrom tumoral hipofizar, însoțită de insuficiență hipofizară globală acută.

Rata degenerării hemoragice a adenoamelor hipofizare este de 9,5-15,8% (față de 1,3-9,6% pentru alte tumori intracraniene). Majoritatea acestor hemoragii este silențioasă. Apoplexia este diagnosticată în circa 2-10% din adenoame.

Simptomul dominant, primul și cel mai frecvent simptom, este cefaleea severă, cu instalare brutală, cu sediul frontal sau retroorbital, mai rar difuză. Se instalează de obicei la pacienții cunoscuți ca având adenom hipofizar și care prezintă o schimbare clinică dramatică a stării generale sau apare pe o stare de deplină sănătate (aparentă!). Este consecința tracțiunii durale sau a hemoragiei în spațiul subarahnoidian.

Cefaleei i se adaugă tulburări vizuale prin compresiune pe nervul și chiasma optică (scăderea acuității vizuale, modificări de câmp vizual, atrofie optică, cecitate) sau paralizie oculomotorie (prinderea perechilor III, IV, VI de nervi cranieni cu oftalmoplegie, ptoză palpebrală, midriază), semne de iritație meningeală (greață, vărsături, redoarea cefei), alterarea conștienței (letargie, stupoare, comă). Mai pot apărea hemipareză, anosmie etc.

Modificările endocrine sunt cele ale unei insuficiențe hipofizare acute cu deficit corticoadrenal (dominant !), tiroidian, gonadic, somatotrop, iar uneori se manifestă prin instalarea unui sindrom poliuro-polidipsic (diabet insipid).

Ca și în cazul celorlalte sindroame hipofizare descrise mai sus, diagnosticul se face pe baze anamnestice, a examenului clinic obiectiv, a examenului oftalmologic, a explorărilor imagistice (radiografie, angiografie, computer tomografie, RMN) și hormonale.

Tratamentul „cefaleei hipofizare” poate fi simptomatic (corticoizi, ACTH sintetic, manitol în soluție hipertonică) și mai ales curativ (tratamentul corect medicamentos, chirurgical sau/și iradiere a tumorilor).

Intervenția chirurgicală poate fi indicată uneori și în sindromul de „șa goală” pentru prevenirea sau îndepărtarea „aspirării” chiasmatică. În apoplexia hipofizară intervenția neurochirurgicală se impune de urgență când cefaleea este intensă, când apar alterări grave ale stării de conștiință, când se instalează o alterare rapidă a stării generale sau o scădere marcată a acuității vizuale.

Iată o schemă de tratament în urgență :

- soluții hipertonică :
 - glucoză hipertonică – 30 % ,
 - manitol 10 % : 250-1000 ml ;
- hemisuccinat de hidroclorizol 100 mg i.v. în bolus, apoi 100 mg la 6-8 ore ;
- Cortrosyn sau synactene : 1 mg i.m. la 48 ore ;
- tratament anconvulsivant.

Durerea în patologia tiroidiană

Durerea însoțește ca un element aproape patognomonic tiroiditele.

Sunt însă și alte afecțiuni tiroidiene care se pot manifesta (și) prin durere. Chisturile și pseudochisturile tiroidiene, cancerul și chiar boala Basedow Graves pot prezenta simptomul durere.

Afecțiuni tiroidiene manifestate (și) prin durere :

1. Tiroiditele :
 - acută microbiană,
 - subacută (de Quervain),
 - limfocitară cronică,
 - fibroasă Riedl,
 - tuberculoasă,
 - micotică.
2. Cancerul tiroidian.
3. Chisturile și pseudochisturile tiroidiene.
4. Boala Basedow Graves – Oftalmopatia basedowiană.

În *tiroidita acută microbiană* (afecțiune rară, cam 0,5% din patologia tiroidiană), durerea locală spontană și la palpare este însoțită de mărirea volumului tiroidei, roșeață tegumentară, febră, disfație, disfonie, dispnee, tuse. Uneori se complică cu mediastinită, fistualizare externă sau în organele vecine, compresii, paralizii corzilor vocale, tromboză vasculară.

În *tiroidita subacută de Quervain* (numită și tiroidita granulomatoasă, pseudotuberculoasă, cu celule gigante, virală, Crile), tabloul clinic este dominat de durere locală sau iradiată la distanță (provocând dureri dentare sau otice), febră, astenie marcată, mărirea de volum a tiroidei cu aspect difuz sau nodular (tabelul 96).

Tabelul 96. *Principalele semne ale tiroiditei subacute (Hazard, Perlemutter, 1990)*

Semne funcționale	Semne fizice
Durere 92% • Anterioară 90% • Otagii 70% • Faringiană 50% • Cervicală 40% • Disfagie 20% • Răgușeală 15%	Gușă 50% • Fermă 100% • Dureroasă 82% • Difuză 60%
Semne generale	Semne de hipertiroidie
• Astenie 85% • Febră 55% • Slăbire 40% • Anorexie 20% • Mialgii 15%	• Nervozitate 50% • Transpirații 50% • Termofobie 30% • Tahicardie 15% • Tremurături 12%

VSH foarte mărită (uneori peste 100 mm/h), hiper alpha 2 și hiper beta globulinemia, hipoechogenitatea și lipsa de captare scintigrafică sunt elementele care, coroborate cu examenul clinic, permit diagnosticul.

Și în *tiroidita limfocitară* cronică, una dintre cele mai frecvente afecțiuni tiroidiene (10-12% din populație, 2/3 din gușile copilului și ale adolescentului), durerea poate fi uneori un element simptomatic prezent.

Cuprinde mai multe entități: forma cu gușă (tiroidita Hashimoto clasică), tiroidita limfocitară a copilului și adolescentului, tiroidita atrofică, tiroiditele zise „silenzioase”, tiroidita de *post-partum* (2-7% dintre femeile gravide!), tiroiditele focale. Gușa poate fi difuză sau nodulară, uneori cu adenopatie latero-cervicală, de obicei indolară, dar uneori cu o ușoară jenă dureroasă locală ce apare în pusee evolutive. Titrul crescut al anticorpilor antimicrozomali și antitiroglobulină și hiper-gama globulinemia sunt elementele ce permit diagnosticul.

În *tiroidita Riedl* (tiroidită lemnoasă), tiroida este moderat mărită, cu aspect „de lemn” sau „de piatră”. Mărirea tiroidei este în general asimetrică.

Este o afecțiune rară (sub 1% din tiroidite). Este vorba de o fibroză tiroidiană care se poate asocia cu alte afecțiuni fibrozante, cum ar fi fibroza mediastinală și/sau retroperitoneală, colongita fibroasă, pseudotumora orbitară, fibroza glandelor lacrimale și fibroza parotidelor. Procesul de fibroză interesează glanda, dar și structurile extratiroidiene. Disfagia, disfonia, dispneea și tusea seacă, alături de o jenă dureroasă constrictivă, sunt elementele clinice pe baza cărora se poate orienta diagnosticul.

Tabloul compresiv sugerează cancerul și impune intervenția chirurgicală.

Diagnosticul de precizie aparține anatomo-patologului.

Tiroidita tuberculoasă este o afecțiune extrem de rară, dar, din păcate, încă prezentă în cazuistica noastră. Se poate întâlni în cursul unui proces miliar sau ca o formă cazeoasă, mimând în parte tabloul clinic al unei tiroidite acute sau al unei tiroidite subacute. În acest context apare durerea care se aseamănă cu cea din entitățile menționate.

Tiroida poate fi mărită difuz de volum sau cel mai adesea cu aspect nodular.

Diagnosticul se bazează pe antecedente, aspectul clinic, asocierea cu alte localizări, intradermoreacția la tuberculină și, mai ales, pe puncția cu ac subțire care permite identificarea bacilului Koch la examenul direct sau prin însămânțare pe medii adecvate.

Tiroiditele micotice, afecțiuni rarissime (*Aspergillus*, *Coccidioides imunitis*, *Candida*, *Allesscheri boydii*), realizează abcese focale și leziuni hemoragice dureroase. Diagnosticul presupune identificarea agentului patogen micotic.

Chisturile și pseudochisturile tiroidiene reprezintă 6-26% din nodulii tiroidieni solitari.

Adevăratele „chisturi sunt rare”. Majoritatea nodulilor chistici rezultă din degenerescenta diferitelor leziuni solide (false chisturi). Leziunile chistice tiroidiene sunt cel mai adesea benigne, dar se notează și degenerescente ale leziunilor maligne. În general, chisturile nu sunt dureroase.

Durerea apare cu un caracter uneori acut, extrem de intensă, când se produce o hemoragie intrachistică. Creșterea bruscă de volum a unui nodul, durerea atroce, aspectul ecografic (anecogen) și VSH normal permit diagnosticul diferențial cu o tiroidită subacută.

Nici *cancerelor* tiroidiene nu le lipsește sindromul durere. Dintre toate tipurile anatomo-clinice de cancer tiroidian, cel anaplastic este însoțit, cam în o treime din cazuri, de durere cervicală anterioară, existența unei tumori tiroidiene rapid evolutive, survenind adesea pe o gușă veche. Simptomele compresive sunt frecvente: voce răgușită, tuse, dispnee, disfație.

Diagnosticul se stabilește la examenul clinic, ecografic, scintigrafic, dar mai ales prin puncție cu ac subțire și examen citologic.

Tirotxicozele se manifestă prin simptome specifice care traduc excesul de hormoni tiroidieni iodați. Durerea este prezentă în tirotxicozele ce însoțesc procese distructive tiroidiene (tiroidite: acută, subacută, limfocitară cronică, tuberculoasă, micotică), dar se pot întâlni și în boala Basedow Graves.

Tabloul simptomatic al acesteia cuprinde gușa (mărirea de volum a tiroidei), sindromul tireotoxic și oftalmopatia. Uneori se mai asociază dermopatia infiltrativă și acropachia. Oftalmopatiei basedowiene (OB) i se pot descrie trei grade de severitate (Orgiazzi, 1999):

- OB minoră: cu o atingere moderată a țesuturilor moi periorbitare și oculare, uneori diplopie cu o protruzie sub 22 mm și absența atingerii vizuale;
- OB moderată: cu atingerea semnificativă a țesuturilor moi, protruzie importantă, atingere permanentă a mușchilor extraoculari, atingere corneeană și eventual o alterare debutantă a acuității vizuale;
- OB gravă sau severă: cu o protruzie intensă și/sau o atingere vizuală. Se pot individualiza două forme grave – așa-numitul „sindrom al apexului” (atingere a acuității vizuale, fără exoftalmie, cu incongruență între hipertrofia părții posterioare a mușchilor oculomotori și volumul apexului orbitei, responsabilă de o neuropatie optică de compresie) și o a doua manifestare tradusă prin atingere corneeană prin ulcer neglijat sau rău tratat ce poate conduce la o perforare corneeană.

Constituirea leziunilor OB este o consecință a dezvoltării unei inflamații a țesuturilor retrobulbare, reflectată simptomatic prin dureri retroorbitare (retrobulbare), dureri la mobilizarea globilor oculari, eritem palpebral, edem palpebral, infecție conjunctivală, chemosis, hipertrofie a carunculei.

Anamneza, tabloul clinic caracteristic și explorările adecvate permit diagnosticul afecțiunilor tiroidiene menționate. Hemoleucograma, VSH, titrul anticorpilor antitiroidieni (antiperoxidază, antitiroglobulină, antireceptori TSH), ecografia, scintigrafia, RMN, tomografie computerizată (ultimele trei numai uneori!), puncția cu ac subțire (ABC) sunt explorările cele mai utile.

Antibioterapia, corticoterapia sau tratamentul cu antiinflamatoare nonsteroidiene, puncția evacuatorie și (eventual) sclerozarea sau necrozarea cu etanol, uneori intervenția chirurgicală sau radioterapia permit controlul evoluției afecțiunii, inclusiv a simptomului durere.

Durerea în patologia paratiroidiană

Atât în hiper-, cât și în hipoparatiroidii, durerea poate constitui una dintre manifestările clinice.

Hipoparatiroidia poate fi reală, lezională (postchirurgicală, iradiere, autoimună, anomalie de dezvoltare-agenezie) sau funcțională (tranzitorie la nou-născut, inerția paratiroidelor restante după chirurgie pentru hiperparatiroidie, iatrogenă). Uneori, parathormonul este prezent, dar bolnavul prezintă un deficit de receptivitate. Manifestările clinice sun caracteristice :

- semne neuromusculare : parestezii, crize de contracturi musculare, hiperventilație, simptome adrenergice, convulsii, semne latente ale hiperexcitabilității neuromusculare (Chvostek, Lust, Trousseau, Weiss), semne extrapiramidale ;
- alte manifestări : cataractă, alterări dentare, manifestări cardiace, sindrom de malabsorbție.

Crizele de tetanie încep cu parestezii prodromale și continuă cu spasme ale mușchilor extremităților și feței. Policele este adus într-o poziție de aducție puternică. Urmează flexia la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene, extinsă la nivelul articulațiilor interfalangiene, inclusive police, și flexia la nivelul articulației mâinii și cotului. „Este vorba de o stare spastică grotescă”, dureroasă. Criza dureroasă de tetanie poate apărea și în orice altă hipocalcemie sau stări de hiperexcitabilitate neuromusculară de tip spasmodic.

Contextul clinic și explorările funcționale permit diagnosticul pozitiv și diferențial. Terapia calcică și sedativele fac să dispară atât criza, cât și fenomenele dureroase.

Hiperparatiroidiile pot fi primare (adenom, hiperplazie sau cancer), secundare (oricărei hipocalcemii cronice) sau terțiare (autonomizarea unei hiperparatiroidii secundare). Pot evolua ca entități distincte sau în cadrul neoplaziilor endocrine multiple (MEN).

Majoritatea cazurilor sunt nesimptomatice și sunt diagnosticate prin screening-urile sistematice biochimice de rutină (dozarea calciului).

În cazurile mai severe apare un tablou simptomatic caracteristic : dispepsie, dureri osoase (demineralizare), fracturi „patologice” cu deformări osoase (cu tot cortegiul lor simptomatic, inclusiv dureri), nefrocalcinoză, calcificări articulare și la nivelul tendoanelor (cu dureri articulare), calcificări conjunctivale. Nefrolitiaza se poate manifesta prin dureri colicative caracteristice.

Aspectul clinic, bilanțul metabolic fosfo-calcic, dozarea parathormonului (PTH) și explorările imagistice permit diagnosticul de hiperfuncție, dar și de cauză. Terapia (chirurgicală) face să dispară excesul de parathormon și consecințele sale, inclusiv cele algice.

Durerea în osteoporozele endocrine

Osteoporozele sunt afecțiuni sistemice ale scheletului caracterizate prin diminuarea masei osoase pe unitate de volum (scăderea densității minerale osoase – BMD) în raport cu valoarea normală pentru vârstă și sex. Consecința este creșterea fragilității osoase și a riscului de fractură.

Osteoporoza poate fi :

- primară :
 - juvenilă,
 - idiopatică a adultului,
 - presenilă – de postmenopauză (tip I),
 - senilă (tip II).
- secundară :
 - dezordini endocrine :
 - hiperparatiroidie ;
 - hipercortizolism ;
 - hipogonadism ;
 - hipertiroidie ;
 - hiperprolactinemie ;
 - diabet zaharat ;
 - acromegalie ;
 - sarcină și lactație ;
 - dezordini hematopoetice ;
 - dezordini ale țesutului conjunctiv ;
 - iatrogene ;
 - imobilizare ;
 - boli renale ;
 - nutriționale și gastrointestinale ;
 - diverse.

Frecvența osteoporozelor este extrem de mare. Să nu amintim decât câteva cifre relative la cea de menopauză. În Imperiul Roman, speranța de viață a femeii era de 23 de ani. În Evul Mediu a ajuns la 33 ani, la începutul secolului XX la 49 ani, iar în prezent în jur de 80 de ani în țările dezvoltate.

În România speranța de viață a femeii este de 73 de ani. În prezent, trăiesc circa 35 de milioane de femei de peste 50 de ani în SUA, circa 8 milioane în Franța, circa 4 milioane și jumătate în România. În SUA, peste 5 milioane de persoane sunt osteoporotice. Incidența fracturilor de col femural la femeie crește exponențial după vârsta de 50 ani, se dublează apoi la fiecare 10 ani și afectează cam 25 % dintre femei la 80 de ani. Incidența fracturilor vertebrale este similară. Incidența globală a fracturilor este de circa 50% spre vârsta de 80 de ani.

Tabloul clinic al osteoporozelor este dominat de fracturi, mai ales de cele vertebrale, deformarea coloanei, cu cifoză dorsală și dureri acute. Durerea acută, apărută la eforturi minime, poate dura câteva săptămâni și este urmată de o perioadă de durere cronică

monotonă, stânjenitoare ce persistă luni și ani. Tasarea vertebrală determină la început dureri dorso-lombare, iar ulterior dureri costale infero-anterioare. Alterarea configurației corporale determină compresia organelor toraco-abdominale, însoțită de dispnee și distres digestiv. Fracturile de col femural, cele de radius distal se adaugă morbidității date de fracturile vertebrale. Orice os osteoporotic se poate fractura. Durerilor generalizate li se adaugă dureri specifice, localizate în teritoriile respective. Mecanismul durerii osoase este în general insuficient elucidat. Periostul, în termen de densitate a terminațiilor nervoase libere, este printre cele mai sensibile țesuturi ale organismului.

Două ipoteze pot fi discutate : în prima, durerea osoasă este atribuită deformărilor mecanice ale osului bolnav, iar în a doua, durerea rezultă ca un răspuns chimic local la stimuli anormali. Cele două ipoteze nu sunt exclusive mutual. Durerea osoasă de diverse etiologii poate fi mediată de mecanisme diferite (tabelul 97).

Tabelul 97. *Mecanismul durerii osoase*

Mecanismul durerii osoase
Stimulare mecanică :
- distorsiune osoasă sau articulară prin afectare structurală directă sau indirectă ;
- compresie a nervilor sau a țesuturilor moi ;
- stress mecanic pe osul afectat, de exemplu prin colapsul vertebral.
Stimulare chimică :
- factori chimici circulanți, eliberați sau stimulați prin neoplazie, infecție, inflamație.

În osteoporoza generalizată, simptomul durere nu apare decât într-un stadiu avansat al resorbției osoase. În multe cazuri, afecțiunea nu-i descoperită până când nu apar primele fracturi spontane. Simptomul principal este durerea (durerea osoasă este „folositoare”, este semn diagnostic !). Durerea în osteoporoză este esențial o rezultată a creșterii resorbției osoase și, în consecință, a fragilității osului, ducând la fracturi și colaps ale corpului vertebral. Primele stadii ale bolii, când corpii vertebrali devin concavi, pot evolua fără durere. Când apare durerea, ea se datorează microfracturilor trabeculare, iar modificările musculo-ligamentare sunt datorate modificărilor de postură.

Fracturile vertebrale „în pană” de prăbușire, ce apar în stadiul final al bolii, determină dureri dorsale acute și severe, cu sau fără afectarea rădăcinilor nervoase în general ameliorate după câteva săptămâni de repaus la pat. Din păcate, imobilizarea exacerbează procesul osteoporotic. Circa 1% din osul trabecular poate fi pierdut într-o singură săptămână de repaus la pat.

Evaluarea clinică a osteoporozei presupune :

- Măsurarea densității osoase : DXA, QCT, SXA, SPA sau ultrasonografie.
- Explorări metabolice :
 - martori ai osteoformării (fosfataza alcalină, osteocalcina, peptidele procologen) ;
 - martori ai osteodistrucției (hidroxiprolina, calciul urinar, piridolina și deoxipiridinolina etc) ;
 - biopsia osoasă ;
 - radiografia și scanner-ul osos.

Tratamentul presupune îndepărtarea cauzei (când este posibil !), alimentația și suplimentarea calcică, exercițiu, substituția hormonală de menopauză (HRT), SERM, bisfosfonați, calcitonină, stronțiu, parathormon, steroizi anabolici etc.

Se are deci în vedere întreruperea lizei osoase și stimularea osteoformării.

Calcitonina și durerea

Utilizarea calcitoninei în tratamentul osteoporozei merită un comentariu suplimentar ținând cont atât de efectul său de blocare a osteolizei prin inhibarea acțiunii osteoclaștilor, cât și de efectul său direct analgetic.

Calcitonina este larg distribuită în organism, inclusiv în sistemul nervos central (SNC) și are un rol fiziologic complex, care încă nu este bine înțeles. Acțiunea sa esențială este cea de reglator calcic, rol vital în metabolismul osos și al altor sisteme. Este în plus implicată în reglarea funcțiilor exocrine gastrointestinale și în secrețiile endocrine. Are acțiuni directe renale și pe sistemul cardiovascular. Acționează și pe alți electroliți, pe lângă calciu, și interacționează cu diverși hormoni. La nivelul SNC, calcitonina exercită un efect analgezic intrinsec și în plus poate juca un rol în neuromodulare. S-a sugerat că numitorul comun al variatelor acțiuni fiziologice ale calcitoninei poate fi modularea fluxului calcic prin membranele unui număr diferit de celule, explicând influența asupra variatelor sisteme corporale. S-a demonstrat existența de receptori pentru calcitonină în anumite zone ale creierului. Nivelul cel mai mare se găsește la nivel hipotalamic. Distribuția receptorilor în ariile cunoscute a fi implicate în transmisia și recepția durerii sugerează că calcitonina endogenă poate avea un rol analgezic și/sau neuromodulator. Calcitoninele exogene pot juca acțiuni similare. Încă în urmă cu două decenii s-au notat efectele analgezice ale calcitoninei în clinica umană, în tratamentul durerii osoase (metastaze tumorale, boală Paget, osteoporoză), dar și a durerii extraosoase. La doze de 50-400 UI/zi i.m. calcitonina face să dispară durerea. Și în experimentul animal s-a demonstrat efectul analgetic al calcitoninei. Administrarea intracerebroventriculară a calcitoninei de somon face să dispară rapid durerea provocată prin electrostimulare a pulpei dentare la iepure. În contrast cu morfina, al cărei efect tinde să scadă cu repetarea dozei, efectul analgetic al calcitoninei se menține la repetarea administrării.

Combinarea calcitoninei și morfinei are efect aditiv, deși, cum se știe, substanțele acționează pe receptori diferiți.

Calcitonina exogenă traversează bariera hematoencefalică și se acumulează lent în creier. Constatările experimentale și clinice o demonstrează. Momentul începerii analgeziei depinde de locul administrării calcitoninei. Cu cât locul de administrare este mai periferic, cu atât dozele și frecvența administrării sunt mai mari pentru atingerea și menținerea efectului analgetic. Analgezia se obține cu o doză mai mică și mai rapid prin administrare subarahnoidiană decât pe cale subcutanată. Efectul administrării prin spray nazal a calcitoninei de somon este mai rapid și mai bun decât administrarea intramusculară în privința intensității durerii spontane la pacienții cu fracture vertebrale osteoporotice recente.

Calcitonina are efecte analgezice variate. S-a notat o acțiune analgezică directă, intrinsecă, la iepuri, șoareci, șobolani. Datele experimentale sugerează o acțiune centrală

și periferică a calcitoninei. Calcitonina crește nivelul circulant al beta-endorfinelor, poate inhiba sinteza prostaglandinelor, poate modula fluxul calcic în membranele neuronale influențând nocicepția și analgezia, modifică influența sistemelor catecolaminergic și serotoninergic. Sunt necesare noi studii pentru clarificarea implicării sistemului catecolaminergic sau al celui serotoninergic asupra efectului antinociceptiv al calcitoninei. În concluzie, se poate spune că este cert efectul analgezic central al calcitoninei, mecanismele obținerii sale fiind încă discutate. Diversele acțiuni nu se exclud. Se pare că efectul analgezic al calcitoninei depinde tocmai de o combinație a diferiților factori individuali.

Tabelul 98. *Mecanismele posibile privind efectul analgezic al calcitoninei*

Mecanismele posibile privind efectul analgezic al calcitoninei
<ul style="list-style-type: none"> - efect pe fluxul calcic în membrană neuronală - acțiuni neurotransmițător-like pe receptori specifici centrali - creșterea nivelului beta-endorfinelor - inhibiția sintezei prostaglandinelor

Durerea în patologia suprarenaliană

Boala Addison (insuficiența corticosuprarenală primară)

Poate fi cauzată de suprarenalita autoimună (în circa 80% din cazuri), tuberculoză (în circa 18-19% din cazuri) și foarte rar din alte cauze : hemoragie și infarct suprarenal, SIDA, infecții fungice, metastaze canceroase, sarcoidoză, hemocromatoză, iradiere, suprarenalectomie chirurgicală, medicamente (Ketokonazol, Metyrapone, Aminoglutetimid, Trilostan, Mitotan), deficite enzimatice.

Tabloul clinic în suferința cronică este caracterizat prin anorexie progresivă, pierdere în greutate, hiperpigmentare, hipotensiune, dureri abdominale și uneori lombare. Se notează de asemenea dureri musculo-articulare.

Decompensarea acută (criza addisoniană) se manifestă prin grețuri, vărsături, deshidratare, dureri intense abdominale care pot mima aspectul unui abdomen acut, astenie marcată, confuzie, febră și, în final, comă.

Hemoragia suprarenală acută (sindromul Waterhouse-Friderichsen)

Apare de obicei în cursul unei septicemii meningococice și se manifestă prin semne generale (hipotensiune, febră, grețuri și vărsături, confuzie, dezorientare, cianoză și lividitate) și locale (durere abdominală, pe flancuri și dorsală, distensie abdominală, rigiditate abdominală, durere toracică etc.).

Anamneza, examenul clinic, explorările umorale (ionogramă, glicemie) și hormonale permit diagnosticul. Tratamentul reprezintă o mare urgență medicală și presupune administrarea de cortizol (hidrocortizon fosfat sau hemisuccinat) 100 mg i.v. din 6 în 6 ore,

reechilibrare electrolică (ser clorurat și glucozat), tratamentul cauzal al factorilor precipitanți (antibiototerapie etc.). După depășirea momentului acut se continuă substituția glucocorticoidă (cortizol) și mineralocorticoidă (9 alfa fluorohidrocortizon).

Sindroamele adrenogenitale

Pot prezenta în tabloul lor simptomatic elementul durere. În deficitul de 21 hidroxilază complet (tipul II), cu pierdere de sare, decompensarea acută poate îmbrăca tabloul deja descris la boala Addison.

În deficitul de 11 hidroxilază (tipul III) și în deficitul de 17 hidroxilază (tipul V) bolnavul prezintă hipertensiune arterială. Cefaleea poate fi unul dintre simptomele prin care se manifestă boala.

Tabloul clinic și cel hormonal permit diagnosticul. Tratamentul cortizonic va restabili echilibrul hormonal și va amenda simptomatologia clinică.

Boala Cushing

În boala hipercortizolism (sindromul Cushing), durerea poate îmbrăca aspectul cefaleei ca semn al hipertensiunii arteriale sau (mai rar) a sindromului tumoral hipofizar, al suferinței osoase difuze (durere dată de osteoporoza hipercortizonică). Foarte rar, bolnavul cu hipercortizolism poate face litiază renală care se poate manifesta clinic prin dureri colicative.

Hiperaldosteronismul primar (sindrom Conn)

Se caracterizează prin hipertensiune arterială (în jur de 0,5% dintre hipertensiuni) asociată cu hiperkaliemie, sindrom muscular și reno-urinar secundar dezordinilor electrolitice.

Ca în orice hipertensiune arterială, cefaleea poate fi un semn clinic prezent.

Patologia medulosuprarenală

Feocromocitomul (tumoră cromafină) este cauza a 0,1-0,5% dintre hipertensiuni. Tumora poate fi situată în medulosuprarenală (cel mai adesea) sau paraganglionar, poate fi benignă (cel mai adesea) sau malignă, poate fi unilaterală (cel mai des) sau bilaterală, poate fi sporadică (cel mai des) sau familială, în care caz se poate asocia cu alte tumori aparținând sistemului APUD (MEN2A și MEN2B).

Tabloul clinic asociază în 90% din cazuri hipertensiune, cefalee, tahicardie și transpirații, ceea ce facilitează orientarea diagnostică. Printre manifestările clinice se pot nota angina pectorală și infarctul de miocard (cu dureri toracice caracteristice), unele semne gastro-intestinale (printre care grețuri, vărsături și dureri abdominale). Dozarea catecolaminelor, testele dinamice de stimulare sau blocare și examenele imagistice permit diagnosticul.

Tratamentul medicamentos (alfablocante, betablocante, inhibitorii secreției de catecolamine) și mai ales cel chirurgical permit vindecarea bolnavului.

Durerea în patologia endocrină gonadică

Durerea în patologia ovariană

În patologia endocrină a gonadei feminine, sindromul premenstrual și dismenoreea sunt extrem de frecvente.

Sindromul premenstrual

Este un complex de semne și simptome (peste 100 !) ce apar în faza luteală a ciclului la femeile cu ovulații. A fost descris ca tablou clinic în 1931 de americanul R. T. Franc. Denumirea de „sindrom premenstrual” i-au dat-o Dalton și Greene (1953). Tabloul simptomatic cuprinde astenie, iritabilitate, anxietate, depresie, labilitate emoțională, insomnie, creșterea apetitului, incapacitate de muncă. Semnele fizice pot include edemațiere, senzație de tensiune (uneori dureroasă) mamară, cefalee. Tensiunea pelvină și cea mamară pot avea o intensitate dureroasă cu hiperestezie cutanată, făcând dificil de suportat chiar îmbrăcămintea mai strânsă.

Studii epidemiologice arată că 5-10% dintre femeile de vârstă reproductivă au manifestări moderate sau severe, iar la 20-40% tabloul clinic este discret.

Implicațiile familiale, școlare, profesionale sunt importante.

Explicația tulburărilor rezidă în dezechilibrele hormonale asociate unor factori psihologici și de mediu. Lista teoriilor patogenice este impresionantă : peste 10 !

Tratamentul face apel la modificarea stilului de viață, reducerea consumului de cafea și alcool, restricție sodată, administrarea de spironolactonă, antiinflamatoare nonsteroidiene. Danazolul, tamoxifenul, bromocriptina reduc durerea mamară. Sunt utile și anxioliticele. Când simptomele sunt severe și durează mai mult de o săptămână, se poate recurge la suprimarea ovulației (danazol, analogi de LH-RH, medroxiprogesteron, estrogeni). Uneori se ajunge chiar la indicația de ovariectomie.

Dismenoreea

Definește menstruația dureroasă. Statisticile indică cifre impresionante. Cam 50% dintre femei prezintă dismenoree. Tradițional, se clasifică în :

- primară (fără o anomalie anatomică pelvină),
- secundară (consecință a unei anomalii organice).

Simptomul major este durerea pelvină continuă sau colicativă ce poate începe înainte de debutul fluxului menstrual și persistă pe parcursul întregii menstrue.

Durerea poate fi însoțită de grețuri, vărsături, cefalee, anxietate, astenie, diaree, senzație de balonare abdominală.

Dismenoreea primară este caracteristică perioadei pubertare, cu apariție de la 6 la 12 luni după menarhă. Survine de obicei pe cicluri anovulatorii și neregulate și încetează după regularizarea acestora.

Durerea este colicativă și pare a fi legată de contracțiile uterine produse de prostaglandinele eliberate în timpul distrucției endometriale.

Uneori durerea este severă și poate iradia în regiunea pelvină, în regiunea lombară și spre coapse.

Tratamentul cu aspirină este eficace în formele medii. Când durerea este severă, se va recurge la antiinflamatoare nonsteroidiene. Supresia ovulației cu compuși contraceptivi orali este de asemenea un tratament eficace.

Dismenoreea secundară se întâlnește în afecțiuni ale vaginului, colului, uterului (endometrioză, fibromatoză etc.), trompelor, ovarului (chisturi, tumori), peritoneului. Diagnosticul și tratamentul cauzal (mai ales) sunt de domeniul ginecologiei.

Sindromul de hiperstimulare ovariană

Poate surveni la o femeie tratată cu gonadotropi sau Clomifen pentru sterilitate (inducerea ovulației). Se notează un sindrom dureros abdomino-pelvin acut, cu „apărare” joasă, hipogastrică, balonare abdominală, tumefacție anexială bilaterală dureroasă. Pot apărea ascită și hidrotorax. Pot apărea, rar, modificări tromboembolice grave. Pentru a preveni acest sindrom grav, tratamentul de inducere a ovulației trebuie să fie foarte bine monitorizat clinic, hormonal și ecografic.

Tratamentul constă în reducerea aportului de Na și lichide, repaus la pat, pungă de gheață hipogastrică, antalgice, corecția tulburărilor metabolice.

Boala polichistică ovariană

O entitate complexă care afectează 5-10% dintre femei este principala cauză de infertilitate endocrină.

Boala asociază infertilitate, hirsutism, spaniomenoree, amenoree sau hemoragii „funcționale”, dismenoree, dureri pelvine, adesea laterale, permanente sau cu recrudescență inter-și premenstruală etc.

Tabloul clinic și cel hormonal și ecografic permit diagnosticul. Tratamentul constă în regim alimentar hipocaloric, antiandrogeni și inductori de ovulație.

Dispareunia și vaginismul

Deși nu întotdeauna legată direct de o disfuncție ovariană, durerea provocată prin raporturile sexuale merită câteva comentarii.

Dispareunia definește raporturile sexuale dureroase. O treime dintre femeile ce se consultă pentru tulburări sexuale prezintă acest simptom extrem de neplăcut pentru sine și, de asemenea, pentru partener. Dispareuniile pot fi „de penetrație” (vulvă strâmtă, sutură perineală prea strânsă), „de prezență” (vaginite), „profunde” (retroversie uterină, distrofie ovariană tip PCOS, endometrioză). Dispareuniile pot fi primare și secundare.

Examenul clinic endocrin și genital, anamneza, examenul psihiatric și psihologic vor orienta conduita terapeutică.

Vaginismul reprezintă o contractură dureroasă a mușchilor perivulvari și ridicători, împiedicând contactul sexual. Până și examenul clinic vaginal poate fi imposibil și se poate face doar după o pregătire psihică prealabilă adecvată. Originea necazurilor se poate găsi în copilărie sau adolescență: teama de deflorare, de agresiune, viol.

Vaginismul poate apărea și secundar unor leziuni locale inflamatorii, constrictii.

Psihoterapia, anxioliticele, îndepărtarea suferințelor locale reprezintă modalitățile terapeutice.

Durerea în patologia testiculară

În patologia endocrină a gonadei masculine durerea este un simptom rar.

Există câteva situații unde aceasta este prezentă.

Ginecomastia dureroasă

Hiperplazia netumorală a țesutului mamar, ginecomastia este „fiziologică” la pubertate și în senescență sau secundară unui exces estrogenic de diverse cauze, uneori tumorale.

Ginecomastia este uneori dureroasă, sub forma unei senzații de tensiune. Durerea poate fi spontană sau provocată de frecarea de îmbrăcăminte sau la presiune. Tratamentul cauzal și antiestrogenii (tamoxifen) sunt opțiunile logice.

Orhidinia

Sensibilitatea testiculară fiziologică este bine cunoscută, în special față de șocuri.

Durerea testiculară adevărată poate fi esențială, aparent fără o cauză decelabilă, sau secundară unei orhite, torsiunii cordonului spermatic, a unei iritații pielo-ureterale. Durerea poate iradia în lungul canalului deferent și epididimului, survenind la un abstinent în stare de retenție spermatică („colica logodnicilor”). Durerea în orhita acută infecțioasă poate fi extrem de intensă, spontană sau provocată prin palpare. Poate iradia în lungul cordonului spermatic către partea inferioară a abdomenului sau chiar până în unghiul costo-vertebral.

Varicocelul poate determina o durere surdă testiculară, agravată de efort. Testiculul poate fi, de asemenea, sediul unor dureri iradiate de la o hernie inghinală sau de la un calcul ureteral superior.

Torsiunea cordonului spermatic sau torsiunea spontană a apendicelui testiculului și epididimului provoacă o reacție inflamatorie urmată de necroză ischemică și atrofie. Detorsiunea manuală (uneori posibilă) sau chirurgicală (de urgență) permit vindecarea.

Tulburările motricității digestive în patologia endocrină

Oana Ionescu, Bogdan Gălușcă, Eusebie Zbranca

Transportul nutrienților de-a lungul tubului digestiv reprezintă doar prima etapă a procesului de transformare a alimentelor, care se continuă cu digestia, absorbția, secreția și excreția principiilor alimentare. Sistemul endocrin este implicat în funcționarea normală a tractului digestiv. Mai mult, diverși hormoni sunt sintetizați direct la acest nivel și coordonează motilitatea gastrică și intestinală, secrețiile biliară și pancreatică, absorbția și apoi secreția mucoasă. Activitatea acestor agenți se intrică cu cea a altor mesageri locali (peptide, serotonina, histamina etc.), încât este dificil de făcut o distincție clară între reglarea endocrină și cea neurologică. Unele substanțe au dublă funcție, de neurotransmițători la nivelul sistemului nervos și de hormoni la nivel local (așa cum este cazul VIP), ceea ce complică și mai mult lucrurile.

În cele ce urmează vom încerca o prezentare a tulburărilor de motricitate intestinală în patologia endocrină. În general, manifestările digestive nu ocupă primul loc în tabloul clinic al afecțiunilor endocrine. Prezența lor completează adeseori imaginea de ansamblu, așa cum este cazul în tireotxicoză și hipotiroidie, iar alteori reprezintă un semnal de alarmă în privința severității patologiei, ca în cancerul medular tiroidian.

Patologia hipotalamo-hipofizară

Afecțiunile hipotalamo-hipofizare nu se asociază cu tulburări ale motricității intestinale, în ciuda corelației funcționale strânse dintre axul hipotalamo-hipofizar și activitatea tubului digestiv. În acest sens, amintim doar rolul ghrelinei, produsă la nivel intestinal, în reglarea secreției de GH. Acest peptid izolat pentru prima oară în 1999 dintr-un fragment gastric este capabil *in vitro* să activeze receptorul GH, stimulând secreția de hormon de creștere. Pe de altă parte, menținerea unei secreții gastrice normale impune existența unei funcții hipofizare corecte.

Tumorele gastrointestinale înregistrează o frecvență crescută la pacienții cu exces de GH, fie izolat (polipoza și cancerul de colon), fie în cadrul asocierii mai multor tumori endocrine (MEN 1 – tumori hipofizare, pancreatice, paratiroidiene).

Vom aborda aici prima posibilitate, patologia tumorală endocrină multiplă urmând a fi tratată într-un subcapitol separat.

Acromegalia, afecțiune caracterizată printr-un exces de hormon de creștere, se asociază cu o frecvență crescută a polipozei colice și a cancerului de colon. Relația hipersecreție de GH (sau de GH-RH) – polipoza colică poate fi explicată prin efectul global de

potențare a proliferării celulare, secundar excesului de hormon de creștere. Studii efectuate pe serii mai mari de pacienți acromegalici confirmă această afirmație, relevând o frecvență a polipozei colice între 22 și 65%. Într-un studiu prospectiv care analizează experiența unui singur endoscopist, 129 pacienți acromegalici au fost evaluați în vederea determinării prevalenței polipozei colice, a adenoamelor tubulo-viloase premaligne și a cancerului de colon. 63 dintre aceștia erau purtătorii a cel puțin una din leziunile menționate, iar șase pacienți prezentau un adenocarcinom (5%). Riscul relativ de a dezvolta un cancer de colon era de 13.5 în comparație cu grupul de control. Rata mortalității prin cancer colic este crescută în rândul pacienților acromegalici față de populația generală.

Aceste date evidențiază importanța unui examen colonoscopic sistematic la acromegali, a cărui frecvență rămâne însă subiect de dezbateri (2 ani?, 5 ani?).

Analogii de somatostatină cu acțiune retard sunt utilizați în tratamentul tumorilor hipofizare producătoare de GH la pacienții la care secreția acestuia nu este controlată după rezecția chirurgicală a adenomului. Principalul efect advers al acestui tratament este creșterea frecvenței litiazei veziculare. Aceasta se explică prin modificarea motilității gastro-intestinale, cu creșterea eliberării de motilină și întârzierea golirii veziculei biliare.

Patologia tiroidiană

Tulburările de motricitate digestivă sunt frecvent întâlnite în afecțiunile tiroidiene, rezultând din efectul direct al hormonilor tiroidieni asupra tubului digestiv, mediat prin intermediul receptorilor beta-adrenergici.

Tireotxicoza

Tireotxicoza, caracterizată printr-un exces de tiroxină și triiodotironină de origine intra- sau extratiroidiană asociază frecvent tulburări de motricitate digestivă.

Incidența tirotoxicozei variază în funcție de etiologie. Prevalența bolii Basedow este de aproximativ 1 la 1000, cu o preponderență feminină netă (sex-ratio F/M=10/1), iar vârsta medie este de 30-40 ani. Prevalența gușii multinodulare toxice este greu de estimat, fiind variabilă de la o țară la alta (în funcție de aportul iodat) și în acest caz remarcându-se o preponderență feminină (sex-ratio F/M=4/1), vârsta de apariție fiind mai avansată, 40-60 ani. Tabelul 99 prezintă cauzele principale ale tirotoxicozei (vezi și capitolul „Tiroida”).

Tabelul 99. *Etiologia tireotoxicozei (după E. Zbranca, modificat)*

Exces de TSH sau factori cu acțiune tireotropă	<ul style="list-style-type: none"> - Adenom hipofizar - Secreție ectopică - Tulburări de receptivitate (sindrom Refetoff) hCG - mola hidatiformă - coriocarcinom - carcinoma embrionare testicular - tireotoxicoza gestațională tranzitorie (TGT) TSI (thyroid stimulating immunoglobulins) - Boala Graves Basedow Parry
Secreție autonomă tiroidiană	<ul style="list-style-type: none"> Adenomul toxic unic (boala Plummer) Gușa multinodulară toxică Cancerul folicular tiroidian Hipertiroidismul familial autosomal-dominant non-autoimun Hipertiroidismul congenital nonautoimun sporadic
Distrucție tiroidiană și eliberare de hormoni	<ul style="list-style-type: none"> Tiroidita acută microbiană Tiroidita subacută de Quervain Tiroidita autoimună (forme cu hipertiroidie) : - Hashimoto - Tiroidita limfocitară a copilului și a adolescentului - Tiroidită post-partum - Tiroidită silențioasă Tiroidita de iradiere Puncție pentru chist tiroidian Cancere secundare (metastaze tiroidiene)
Tireotoxicoza de natură exogenă	<ul style="list-style-type: none"> Tireotoxicoza factice Iod-Basedow „hamburger tireotoxicoza”
Secreție endogenă, extratiroidiană de hormoni tiroidieni	<ul style="list-style-type: none"> Struma ovarii Metastaze funcționale de cancer tiroidian

Manifestările generale circumscrise sindromului tireotoxic includ pierderea ponderală cu apetit păstrat sau chiar cu polifagie. În 70-88 % dintre hipertiroidii aceasta este precoce și rapidă, depășind uneori 10 kg în câteva săptămâni. Scăderea în greutate este variabilă, studii mai vechi situând-o la aproximativ 16 % din greutatea inițială. Pierderea ponderală este mai importantă la pacienții obezi. Normalizarea valorilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni se însoțește de creștere în greutate, pacienții regăsindu-și greutatea inițială odată cu restabilirea eutiroidiei. Substratul etiologic al scăderii ponderale îl reprezintă creșterea ratei metabolice, secundară excesului de hormoni tiroidieni. Tratamentul cu antitiroidiene de sinteză ameliorează rapid manifestările digestive.

Uneori pacienții hipertiroidieni descriu scaune moi/apoase frecvente sau chiar steatoree. Acest fenomen, numit poliexonerație, se întâlnește la 10-30 % din hipertiroidieni și este secundar efectului direct al excesului de tiroxină asupra intestinului, cu accelerarea motricității gastro-intestinale și scăderea absorbției nutrienților. Pacienții cu antecedente de constipație descriu o normalizare a tranzitului intestinal odată cu instalarea hipertiroidiei. Tabelul 100

prezintă principalele manifestări clinice ale tireotoxicozei și incidența lor în două din entitățile etiologice cele mai frecvente.

În mod excepțional, diareea poate fi rezistentă la tratament, dominând tabloul clinic al tireotoxicozei. La acești pacienți, administrarea de beta-blocante are efecte salutare, prin blocada activării simpatice intestinale.

Tabelul 100. *Manifestările clinice de tireotoxicoză*

Manifestări clinice	
Tahicardie	<i>Polidipsie</i>
Scădere ponderală	<i>Poliexonerație</i>
Astenie	<i>Polifagie</i>
Iritabilitate	Tremor
Hipersudorație	Semnul taburetelui
Termofobie	Fibrilație atrială
Agitație psihomotorie	Edeme ale membrelor
Prurit	Suflu tiroidian

Constipația este o manifestare rară a tireotoxicozei. Anorexia apare uneori la vârstnici, în aproximativ 1/3 din cazuri, realizând împreună cu constipația tabloul clinic al tireotoxicozei „apalice”.

Disfagia poate însoți tireotoxicoza, fiind secundară compresiei exercitate de o tiroidă voluminoasă asupra esofagului și/sau tulburărilor motilității esofagiene. Examenul radiologic baritat arată o creștere a peristaltismului intestinal cu aproximativ 50%, cu păstrarea nealterată a motilității gastrice. Activitatea electrică intestinală tip *slow-wave* marchează o creștere a frecvenței ritmului de bază.

Criza acută tireotoxică

Criza acută constituie o complicație gravă a hipertiroidiei, secundară unui tratament inadecvat, sau apărută în condiții de stres (chirurgical, traumatic, infecțios etc.). Tabloul clinic poate fi dominat de manifestări digestive, având în prim-plan vărsături, diaree, dureri abdominale, icter prin insuficiență hepatică. Mai asociază fenomene cardio-vasculare (tahicardie, tulburări de ritm, colaps vascular sau insuficiență cardiacă cu edeme), neurologice (agitație, delir, apoi stupoare, comă), hipertermie. Tratamentul de urgență impune reechilibrarea hidro-electrolitică, identificarea și tratarea afecțiunii cauzale (antibioterapie) și tratamentul tireotoxicozei cu doze mari de antitiroidiene de sinteză (Propitiouracil 600-1200 mg/24 ore pe sonda naso-gastrică), iod (soluție Lugol 5% 100 picături x 3/24 ore), corticoterapie (Prednison 1 mg/kg corp/24 ore), betablocante.

Menționăm aici și forma clinică rară de tireotoxicoză acută și subacută care evoluează încă de la debut cu diaree profuză, cașexie, agitație psihomotorie, insuficiență cardiacă, fenomenele fiind amendate rapid de tratamentul cu antitiroidiene de sinteză.

Hipotiroidia

Hipotiroidia este definită ca o secreție insuficientă de hormoni tiroidieni. Este afecțiunea tiroidiană cea mai frecventă, probabil mult subestimată, dat fiind caracterul său frust sau asimptomatic. Două studii ample furnizează date sugestive privind frecvența acestei patologii: Wickham Study, în care incidența este de 3,5 cazuri/1000/an la femei și de 0,6 cazuri/1000/an la bărbați, precum și studiul Framingham, în care prevalența hipotiroidiei variază între 0,5 și 2,4%. Prevalența hipotiroidiei este mai mare la sexul feminin, iar vârsta medie de apariție este de 60 ani. Tabelul 101 prezintă principalele cauze ale hipotiroidiei (vezi și capitolul „Tiroida”).

Tabelul 101. *Etiologia hipotiroidiei (după E. Zbranca și colaboratorii, modificat)*

Hipotiroidia primară	
➤ de la naștere	<ul style="list-style-type: none"> – Agenezia tiroidiană – Ectopia tiroidiană – Tulburări de hormonosinteză – Carența severă de iod – Administrarea de I¹³¹ sau ATS femeii gravide
➤ dobândite post-natal	<ul style="list-style-type: none"> – Tiroidita autoimună – varianta atrofică – Tiroidectomia chirurgicală – Distrugerea tiroidiei prin I¹³¹ – Blocarea medicamentoasă
Hipotiroidii secundare	Afecțiuni hipofizare cu deficit primar de TSH
Hipotiroidii terțiare	Afecțiuni hipotalamice cu deficit primar de TRH

Tabloul clinic cuprinde manifestări secundare carenței în hormoni tiroidieni, care determină reducerea consumului bazal de oxigen, cu încetinirea tuturor funcțiilor organismului. Creșterea ponderală modestă se însoțește de anorexie și este datorată retenției hidrice și depunerilor tisulare de mucopolizaharide. Tratamentul de substituție cu hormoni tiroidieni induce o scădere ponderală inițială, însă acest efect pare a fi tranzitoriu.

Constipația este un semn cardinal în hipotiroidie. Reducerea concentrației plasmatice de tiroxină duce la diminuarea peristaltismului cu hipotonie intestinală. Aceasta, alături de reducerea aportului alimentar, secundară anorexiei, determină constipația. Tot hipotonia intestinală se află la originea meteorismului abdominal, care, în forme extreme, poate lua înfățișarea unui ileus paralic, cu dureri abdominale colicative și vărsături. Creșterea concentrației ACE secundară hipotiroidiei poate crea confuzii de diagnostic, mărind suspiciunea unei obstrucții mecanice la acești pacienți.

Ocazional pacienții hipotiroidieni prezintă disfație și simptome de disfuncție esofagiană. Aceste fenomene sunt secundare fie obstrucției esofagiene datorate volumului tiroidian crescut, fie tulburării de motilitate esofagiană. Megaesofagul este o manifestare rară a mixedemului sever.

Tabelul 102. *Manifestări clinice în hipotiroidie*

Manifestări clinice	
Uscăciune tegumentară	Parestezii
Frilozitate	<i>Constipație</i>
Infiltrare tegumentară	Bradikinezie
Bradicardie	Disfonie
Hiposudorație	Hipoacuzie
Creștere ponderală	

Mai pot apărea atonic gastrică, megacolon, prin același mecanism de hipotonie intestinală. Hipotonia veziculei biliare este la originea litiazei biliare și poate explica frecvența crescută a manifestărilor dispeptice.

Efectele hipotiroidiei asupra absorbției intestinale sunt complexe : pe de o parte, rata de absorbție a nutrienților este scăzută datorită reducerii nivelului tiroxinei serice, pe de altă parte, reducerea motilității intestinale determină staza îndelungată a alimentelor în intestine, cu prelungirea timpului de absorbție și creșterea cantității totale de nutrienți ce trec în circulație. Menționăm și posibilitatea apariției unei diaree paradoxale datorată proliferării bacteriene secundare acestei staze prelungite.

În hipotiroidia centrală prin insuficiența tireotropă manifestările clinice sunt discrete, datorită persistenței unei secreții tiroidiene reziduale chiar în absența stimulării de către TSH. Constipația este prezentă și are la origine același mecanism ca în hipotiroidia periferică.

În hipotiroidia neonatală, constipația constituie unul dintre semnele de alertă. Ipoteza unei hipotiroidii trebuie evocată sistematic în fața unui nou-născut care doarme mult, manifestă apetit redus, fiind considerat ca „prea cuminte”. Constipația este persistentă, chiar în condițiile unei alimentații naturale. Acest diagnostic trebuie avut în vedere, date fiind gravitatea maladiei, consecințele sale severe în planul dezvoltării somatice și psiho-intelectuale, precum și facilitatea corecției carenței în hormoni tiroidieni. Constipația reprezintă ulterior un semn de apel al subdozării tiroxinei în cursul tratamentului de substituție.

Examenul radiologic baritat evidențiază încetinirea tranzitului prin intestinul subțire și colon. Ocazional se evidențiază ileus paralytic sau megacolon. Activitatea electrică intestinală este semnificativ alterată, cu scăderea frecvenței ritmului de bază.

Tratamentul este simplu, ieftin și eficient, constând în substituția cu tiroxină în doza de 1,6-1,7 micrograme/kg/zi la adult, 2,5 micrograme/kg/zi la copil și 5-7 micrograme/kg/zi la nou-născut. Introducerea tratamentului se va face cu multă prudență la vârstnici și la purtătorii de patologie cardio-vasculară, debutând cu 6,5-12,5 micrograme/zi și crescând în paliere progresive de 12,5 micrograme la 2-3 săptămâni.

Cancerul tiroidian

Cancerul medular tiroidian este o tumoră dezvoltată pe seama celulelor C parafoliculare. Acestea au origine neuroectodermică în arcurile branhiiale și migrează în cursul vieții embrionare pentru a ocupa partea superioară și mijlocie a lobilor tiroidieni. Numeroase celule se regăsesc diseminate în organism, producând, ca și cele din tiroidă, calcitonină.

Cancerul medular tiroidian este o tumoră rară, reprezentând 5% din cancerele tiroidiene, care afectează în mod egal ambele sexe. Apariția sa este sporadică în 70% din cazuri sau familială în 30% din cazuri, izolat sau asociat cu alte tumori endocrine în cadrul MEN. Forma ereditară a cancerului medular tiroidian se asociază cu mutații genomice punctuale ale proto-oncogenei RET, cu transmitere autozomal dominantă. Un subcapitol special este dedicat patologiei tumorale endocrine multiple.

Circumstanțele diagnostice includ descoperirea unui nodul tiroidian de alură aparent banală (cel mai frecvent) sau ancheta familială a unui caz index de cancer medular tiroidian. Circa 30% dintre pacienți prezintă diaree secretorie și flush-uri la momentul diagnosticului. Posibilitatea existenței unui cancer medular tiroidian trebuie avută în vedere în cadrul diagnosticului diferențial al diareei netratabile, aceasta putând fi singura manifestare clinică a neoplaziei. Mecanismul tulburărilor de transit este incomplet explicat. Microscopic, intestinul subțire este normal, diareea apărând ca o tulburare funcțională intestinală. A fost incriminată secreția excesivă de calcitonină, administrarea acesteia la pacienți sănătoși ducând la reducerea absorbției intestinale de apă și electroliți, cu apariția diareei. Cu toate acestea, există o corelație slabă între prezența diareei și nivelul calcitoninei, ceea ce sugerează posibila implicare a altor substanțe. La nivelul tumorii sunt produse o multitudine de peptide care ar putea juca un rol în apariția diareei: serotonină, VIP, prostaglandine, gastrina, kaliceina. Acești mediatori acționează asupra motilității și a secreției intestinale.

Apariția diareei în cursul evoluției cancerului medular tiroidian este un semn prognostic defavorabil, semnalând, în general, apariția metastazelor. Într-un număr redus de cazuri, tulburările de transit se amendează după cura chirurgicală a tumorii. În restul situațiilor simptomele sunt controlate de administrarea de analogi de somatostatină retard (Somatuline LP, Octreotide, 20mg SC la 2-4 săptămâni).

MEN 2 B asociază cancer medular tiroidian, feocromocitom, status marfanoid și neurinoame mucoase multiple. Prezența ganglioneuromatozei mucoase și submucoase de-a lungul întregului tract digestiv (mucoasă bucală-anus) poate altera integritatea barierei mucoase, inducând tulburări de tranzit de tip diaree.

Patologia paratiroidiană

Hormonul paratiroidian are ca locuri predilecte de acțiune osul și rinichiul. El nu acționează direct la nivel intestinal, ci prin intermediul 1 alfa hidroxilat al vitaminei D, la a cărui sinteză renală participă, stimulând absorbția intestinală a calciului.

Hiperparatiroidia primară

În mod clasic este o afecțiune rară, caracterizată printr-o secreție excesivă de PTH la nivelul unui adenom (80%) sau al unei hiperplazii paratiroidiene (20%). Rezultatul este o hipercalcemie cronică, datorită creșterii resorbției renale de calciu și mobilizării lui în os. Generalizarea sistemelor de analiză automată, care au permis dozarea de rutină a calcemiei, a dus la creșterea semnificativă a incidenței acestei maladii, prin recunoașterea

sa încă din stadiul asimptomatic. La ora actuală, prevalența hiperparatiroidiei primare este estimată la 1/1000, mai frecventă la sexul feminin (sex/ratio F/M=3/2). În paralel, a diminuat proporția semnelor simptomatice, osteita fibro-chistică devenind cvasi-istorică. Momentul diagnosticului se situează în al șaselea deceniu de viață.

Manifestările clinice sunt dominate de fenomenele renale (litiază renală, nefrocalcinoză) și osoase (osteoporoză, osteita fibro-chistică). Între manifestările sistemice, cele digestive sunt relativ frecvente, fără însă a se putea stabili o legătură cauzală directă cu hipercalcemia.

Manifestările gastro-intestinale includ, pe lângă ulcerul peptic, anorexie, grețuri, vărsături, dureri abdominale, constipație. Durerile abdominale sunt nesistematizate, cu sediu variabil. Examenul abdominal este în general normal, iar fenomenele algice pot dispărea după cura chirurgicală a tumorii paratiroidiene. Constipația este prezentă la cca 30% din pacienți și are la origine reducerea tonusului musculaturii netede, precum și disfuncția autonomă intestinală. Pe de altă parte, hipercalcemia duce la pierderi importante de apă liberă, cu deshidratare extracelulară secundară ce predispune la constipație. Unii autori sugerează implicarea hipercalcemiei în disfuncția esofagiană, raportând fenomene de tip reflux gastro-esofagian la 60% dintre pacienți. Manometria esofagiană arată reducerea presiunii sfincterului esofagian inferior la acești pacienți, modificările corectându-se după paratiroidectomie. Mecanismul fiziopatologic rămâne însă neclar, reducerea tonusului sfincterului esofagian inferior după perfuzie calcică raportată de acești autori nefiind confirmată de alte studii.

Conduita practică în hiperparatiroidia primară o reprezintă intervenția chirurgicală de rezecție a adenomului sau a paratiroidelor hiperplazice. Aceasta este indicată la toți pacienții simptomatici, cu afectare renală, osoasă, neurologică, precum și la alte categorii de pacienți-tineri sub 50 de ani, cu alterarea funcției renale, calcemie și calciurie mari. După cum se poate remarca, manifestările digestive nu reprezintă o indicație pentru intervenția chirurgicală. Mai mult, acestea se amendează inconstant după cura chirurgicală, demonstrând latura fiziopatologică improbabilă între fenomenele digestive și hipercalcemie. Restul pacienților beneficiază de supraveghere clinico-biologică semestrială până la stabilirea lipsei de evolutivitate a maladiei, apoi anuală.

Hipoparatiroidia

Hipoparatiroidia rezultă dintr-o diminuare sau absență a secreției de parathormon. Etiologia sa este cel mai adesea dobândită: iatrogenă (post chirurgicală, post iradiere), boli infiltrative etc. (tabelul 103). În cazuri excepționale, suntem confrunțați cu hipoparatiroidii congenitale, a căror recunoaștere este facilitată de coexistența sindromului malformativ.

Tabloul clinic include fenomene de hiperexcitabilitate neuromusculară, tulburări neurologice (crize de epilepsie, calcificări ale substanței gri cerebrale), oculare (cataractă subcapsulară), cardiace (tulburări de ritm, alungirea intervalului QT), dermatologice. Manifestările digestive sunt excepționale.

Tabelul 103. *Etiologia hipoparatiroidiei (după Niccolo-Sire, modificat)*

Iatrogenă	Post-chirurgicală Post-chimioterapie Post-I ¹³¹
Distrucție țesut glandular	Boala Wilson Hemocromatoză
Familială	Mutație gena PTH Mutație gena receptor pentru calciu
Hipomagneziemie	Congenitală Secundară (malabsorbție, alcoolism)
Congenitală	Anomalii gena PTH Agenezie/hipoplazie paratiroide
Autoimună	

În literatură au fost raportate câteva cazuri de hipoparatiroidie idiopatică asociată cu sindrom de malabsorbție. Examenul endoscopic și cel anatomo-patologic indicau păstrarea arhitecturii intestinale. Manifestările digestive au dispărut după corecția hipocalcemiei. Alți autori descriu cazuri de asociere a hipoparatiroidiei cu sindrom de malabsorbție însoțite de modificări histologice de tip celiakie. Manifestările digestive au fost sensibil ameliorate cu ajutorul dietei fără gluten. Aceste date evidențiază lipsa unei legături certe între hipoparatiroidie și tulburările de motilitate digestivă.

Patologia suprarenaliană

Glucocorticoizii au efect direct asupra transportului ionic la nivelul mucoasei colonului. Transportul ionic este mediat de receptorul glucocorticoid tip II. Administrarea de analogi steroidieni specifici receptorului glucocorticoid are efect saturabil asupra transportului sodiului, iar blocarea receptorului mineralocorticoid prin administrarea de Spironolactonă nu antrenează o diminuare a transportului de sodiu.

Insuficiența suprarenaliană cronică (Boala Addison)

Boala Addison regroupează insuficiențele suprarenaliene periferice consecutive distrucției anatomice a peste 90% din țesutul glandular. Rezultă o carență globală primitivă în hormoni gluco, mineralocorticoizi și sexuali. Este o afecțiune rară, cu o prevalență estimată la 120 de cazuri la un milion de locuitori. Ultimii 30 de ani înregistrează o schimbare importantă în profilul etiologic al acestei afecțiuni, odată cu reducerea importantă a incidenței tuberculozei suprarenaliene, crescând numărul de cazuri de afectare autoimună. Tabelul 104 sintetizează principalele cauze ale insuficienței suprarenaliene periferice.

Tabelul 104. *Etiologia bolii Addison*

Disgenezie/hipoplazie suprarenală	Mutații – DAX – 1 – SF-1 – Receptor ACTH
Distrucție suprarenală	Infecțioasă Autoimună Hemoragie Metastaze Amiloidoză Adrenoleucodistrofie
Tulburări steroidogeneză	Sindromul adreno-genital Tulburări ale sintezei de colesterol Patologie mitochondrială

Debutul bolii este insidios, trecând deseori neobservat, pe fondul unei astenii persistente, însoțită de fatigabilitate, hiperpigmentație progresivă, hipotensiune ortostatică, modificări de caracter (tabelul 105).

Tabelul 105. *Manifestări clinice în boala Addison*

Manifestări clinice	
Hiperpigmentație	Depresie
Pierdere ponderală	<i>Diaree</i>
Astenie	<i>Dureri abdominale</i>
Modificări de comportament	<i>Vărsături</i>
	Mialgii

Manifestările digestive pot fi pe primul plan, mimând uneori o afecțiune gastrointestinală. Anorexia este constantă, globală. Constipația este frecventă, utilizarea intempestivă de laxative expunând pacientul la pericolul unei decompensări acute. Uneori constipația alternează cu perioade de diaree. Apariția grețurilor, a vărsăturilor, a durerilor abdominale și a diareei atrage atenția asupra posibilității unei decompensări acute.

Tulburările digestive sunt secundare pierderilor digestive de sodiu și clor, consecință a deficitului mineralocorticoid, determinând o hipoclorhidrie gastrică. Endoscopia esogastroduodenală și examenul radiologic baritat nu înregistrează modificări morfologice, însă timpul de golire gastrică este prelungit.

Experiențele efectuate pe șoareci suprarenalectomizați indică posibilitatea apariției steatoreei ca răspuns la terapia de substituție glucocorticoidă, probabil prin reducerea activității enzimelor de la nivelul mucoasei intestinale.

Scăderea ponderală este constantă în boala Addison. Pierderea în greutate se face progresiv, fiind rezultatul anorexiei și al pierderilor de electroliți. Apariția unei scăderi în greutate rapide prevestește instalarea decompensării acute.

Toate manifestările prezentate se ameliorează sau dispar sub corticoterapie. Creșterea ponderală este unul dintre primele semne ale eficacității terapeutice, înregistrând o creștere paralelă cu cea a tensiunii arteriale. Acești doi parametri reprezintă markeri fideli ai stării clinice : greutate, tensiune arterială corecte în perioadele de echilibru, scădere în greutate, hipotensiune în perioadele de decompensare.

Insuficiența suprarenaliană secundară (corticotropă)

Este consecința unui deficit în ACTH. Instalarea se face progresiv, iar tabloul clinic este mult mai discret, deoarece secreția mineralocorticoidă este păstrată chiar și în fazele avansate.

Manifestările digestive sunt discrete : anorexie, grețuri, vărsături, constipație.

Insuficiența suprarenaliană acută (criza addisoniană)

Este rezultatul unei insuficiențe acute gluco și mineralocorticoide ce survine la pacienți cu boala Addison neglijată terapeutic, în situații de stress (infecții severe, chirurgie, traumatisme), sau în imposibilitatea administrării orale a terapiei de substituție (vărsături, diaree).

Debutul se face prin fenomene digestive – grețuri, vărsături, scădere ponderală rapidă. Fenomenele digestive sunt secundare carenței în gluco și mineralocorticoizi, cu pierdere de electroliți.

Evoluția este dramatică, în câteva ore, tabloul clinic fiind dominat de manifestări digestive : dureri abdominale „în bară”, iradiate difuz, vărsături, diaree uneori sângerândă. Aceste aspecte pot orienta în mod eronat spre un abdomen acut, o intervenție chirurgicală pe acest teren putând fi catastrofală. Sunt asociate fenomene psihice (agitație, delir sau adinamie, comă), colaps cardio-vascular și deshidratare extracelulară.

Diagnosticul trebuie să fie rapid, iar măsurile terapeutice imediate, fără a aștepta rezultatul dozărilor hormonale (cortizol, ACTH), care va confirma *a posteriori* ipoteza diagnostică. Principiile terapeutice includ : rehidratarea și corecția pierderilor hidro-electrolitice prin administrare de soluții saline, ser fiziologic 9‰, Glucoză 5 % cu suplimentare de NaCl 4-6 g/l, corecția deficitului glucocorticoid prin administrarea de Hemisuccinat de Hidrocortizon 400-600 mg/24 ore IV, asociată suplimentării mineralocorticoide, Acetat de Deoxicorticosteron 5 mg IM de două ori pe zi. Se adaugă tratamentul etiologic – antibioterapie. Evoluția este rapid favorabilă, permițând reluarea tratamentului oral în 24-48 de ore.

O mențiune specială pentru insuficiența suprarenaliană acută din cadrul sindromului de pierdere de sare secundar deficitului în 21 hidroxilază. Tabloul clinic include scădere ponderală, diaree, vărsături, iritabilitate, instalate între zilele 8-21 de viață. Diagnosticul este facil la nou-născuții de sex feminin, care prezintă variate grade de intersexualitate. Tratamentul este asemănător cu cel de la adult, dozele fiind însă adaptate la suprafața cutanată.

Feocromocitomul

Este o formațiune tumorală derivată din țesutul cromafin, cu sediul în medulosuprarenală sau în afara acesteia, în ganglionii din lanțurile paravertebrale, organul lui Zuckerkandl, peretele vezicii urinare, peretele aortic. Este o afecțiune rară, reprezentând cca 0,5 % din totalul cauzelor de HTA. Incidența este egală la cele două sexe, iar vârsta de apariție între 30 și 50 de ani.

Tabloul clinic este dominat de manifestările cardio-vasculare, în principal de HTA, care poate fi permanentă sau paroxistică, severă, însoțită de complicații – tulburări de ritm, infarct de miocard, hemoragii subarahnoidiene, colaps. Manifestările digestive, care

trec pe al doilea plan, sunt: grețuri, vărsături (50%), scădere ponderală (40%), dureri abdominale (35%). Constipația survine mai rar, doar în 8% din cazuri, însă poate fi severă, descriindu-se câteva cazuri de ileus paralytic.

La originea acestor manifestări se află nivelele ridicate de adrenalină și noradrenalină, care acționează la nivelul musculaturii netede intestinale prin intermediul receptorilor beta 2 adrenergici, determinând relaxarea acesteia. În majoritatea cazurilor este vorba de tumori voluminoase, care eliberează cantități importante de catecolamine ce inhibă motilitatea intestinală. A fost descrisă apariția diareei și a steatoreei după intervenția de rezecție a feocromocitomului.

Într-un număr redus de cazuri apare diaree, ca rezultat al secreției asociate de VIP, gastrină, somatostatina, calcitonina.

Tratamentul de elecție este cel chirurgical, rezecția tumorii fiind urmată de ameliorarea simptomatologiei digestive.

Patologia gonadică

Hormonii feminini pot fi implicați în reglarea activității tubului digestiv. Dovezile privind acest fapt sunt rezultatul observațiilor clinice asupra perioadei de gestație și a contracepției hormonale cu estro-progestative. Dacă în ceea ce privește progesteronul, efectul său miorelaxant asupra fibrelor netede a fost dovedit *in vitro*, modul de acțiune al estrogenilor și al hCG este mai puțin clar.

Sarcina

Vărsăturile sunt o manifestare comună în prima parte a sarcinii. Prin severitatea lor pot duce la deshidratare majoră, tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice, tabloul cunoscut sub numele de „hiperemesis gravidarum”. Unii autori susțin că la originea acestor tulburări se află nivelurile crescute de beta hCG produse de către placenta în primele două trimestre de sarcină. Această ipoteză este validată de observația privind frecvența crescută a manifestărilor dispeptice la pacientele cu molă hidatiformă, care prezintă niveluri foarte crescute de beta hCG. Alte studii nu găsesc o corelație semnificativă între nivelul beta hCG și apariția vărsăturilor, corelând apariția acestora mai degrabă cu creșterea nivelului de hormoni tiroidieni, secundară stimulării prin beta hCG. Importanța hipertiroidiei se corelează pozitiv cu severitatea vărsăturilor și cu nivelul beta hCG. Atât sindromul dispeptic, cât și hipertiroidia se corectează spontan după săptămâna 18 de gestație, odată cu diminuarea nivelului beta hCG.

În cazuri severe tratamentul include reechilibrare hidro-electrolitică – Glucoză 5% cu suplimentare de NaCl 4-6 g/l, administrare de beta-blocante pentru calmarea vărsăturilor și doze mici de anti-tiroidiene de sinteză pentru controlul hipertiroidiei – Propiltiouracil 150 mg x 3/zi.

Arsurile esofagiene sunt frecvente în cursul trimestrului 3, interesând cca 50% din femei. Creșterea nivelului de progesteron duce prin efectul său relaxant asupra musculaturii netede la reducerea tonusului sfincterului esofagian inferior și la diminuarea peristaltismului esofagian. Aceste manifestări dispar după naștere, odată cu normalizarea concentrației plasmatice de progesteron. Și alți hormoni par a juca un rol fiziopatologic (de exemplu estrogenii), însă acest fapt nu a fost demonstrat clar până în prezent.

Tranzitul intestinal este încetinit în trimestrele 2 și 3 de sarcină, fără a se putea atribui o semnificație clinică acestui fenomen.

Contracepția estro-progestativă

Senzația de arsură esofagiană poate fi prezentă și la utilizatoarele de contraceptive orale. Mecanismul este identic cu cel din sarcină, fiind reprezentat de scăderea tonusului sfînterului esofagian inferior sub acțiunea progestativului și, probabil, a estrogenului.

În literatură sunt citate câteva cazuri de dureri abdominale însoțite de diaree hemoragică la utilizatoarele de contraceptive estro-progestative. Examenul baritat, ca și cel endoscopic evidențiază modificări asemănătoare cu cele din boala Crohn. Întreruperea administrării contraceptivului duce în general la dispariția fenomenelor, însă, în cazuri rare, este posibilă evoluția spre tromboză mezenterică și infarct intestinal. Mecanismul este incomplet precizat, însă implică rolul potențial trombogenic al estro-progestativelor.

Neoplaziile endocrine multiple (MEN)

Sindromul neoplaziilor endocrine multiple cuprinde două mari categorii : MEN 1, o asociere de tumori paratiroidiene, pancreatice și hipofizare, și MEN tip 2, cu două subcategorii, MEN 2 A, ce asociază cancer medular tiroidian, feocromocitom și hiperparatiroidie, și MEN 2 B, regrupând cancer medular tiroidian, feocromocitom, neurinoame muscoase multiple și habitus marfanoid (tabelul 106).

MEN 1 și MEN 2 au în comun câteva particularități : includ tumori derivate din celulele sistemului APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*), prezintă transmitere autozomal dominantă, evoluția leziunilor histologice se face după același model – hiperplazie, adenom, carcinom, acestea având caracter multifocal.

Mecanismele de tumorigeneză sunt însă diferite, în MEN 1 fiind implicate o mutație inactivatoare a genei supresoare tumorale Menin de pe cromozomul 11, iar în MEN 2 o mutație activatoare a protooncogenei RET de pe cromozomul 10.

Tabelul 106. *Manifestări clinice în MEN*

MEN 1	MEN 2A	MEN 2B
Hiperparatiroidie – 100%	Cancer medular tiroidian – 100%	Cancer medular tiroidian – 100%
Tumori pancreatice	Feocromocitom – 50%	Feocromocitom – 50%
Gastrinom	Hiperparatiroidie – 30%	Neuromatoza cutaneo-mucoasă
Insulinom	Variante – nostalgia	Habitus marfanoid
Glucagonom	Maladia Hirschprung	
VIP-om		
PP-om		
Tumori hipofizare		
Prolactinom		
Adenoma GH		

MEN 1

Neoplaziile insulare pancreatice reprezintă a doua manifestare ca frecvență, după hiperparatiroidie. Tabloul clinic este, în general, rezultatul producției de peptide și amine biogene provenind din proliferarea mai multor tipuri celulare.

Sindromul de diaree apoasă, hipokaliemie, hipocloremie și acidoză apare ca o consecință a secreției de VIP. Tumorile secretante (VIP-oame) sunt situate intra- sau extrapancreatic, putând fi unice sau multiple.

VIP acționează în principal ca neurotransmițător în SNC. Administrarea lui la subiecți sănătoși este urmată de perturbări ale secreției și absorbției intestinale de apă și electroliți, cu apariția diareei secretorii. Fenomenele clinice pot fi deosebit de intense, motiv pentru care a primit denumirea de „holeră pancreatică”, prin analogie cu holera asiatică.

Clinic sunt prezente scaune apoase, al căror volum depășește 3 l în 24 de ore. Datorită mecanismului secretor al diareei, osmolaritatea materiilor fecale este identică cu cea a plasmei, iar scaunele diareice persistă chiar și în absența alimentației. Un volum al materiilor fecale mai mic de 700 ml/24 ore exclude practic diagnosticul.

Excreția unor cantități importante de potasiu și bicarbonat prin materiile fecale duce la hipokaliemie și acidoză.

Evoluția este foarte gravă, cu apariția insuficienței renale și a opririi cardiace secundare hipovolemiei și acidozei. În cazul VIP-oamelor maligne, metastazele sunt deja prezente în 50% din cazuri în momentul diagnosticului, având sediu hepatic și ganglionar.

Tratamentul de elecție este chirurgical. În caz de eșec sau prezența diseminărilor metastatice, administrarea de analogi retard de somatostatină controlează manifestările clinice. Metastazele hepatice pot beneficia de embolizare arterială.

MEN 2

MEN 2 A prezintă o variantă în care se asociază cu maladia Hirschprung, impunând diagnosticul diferențial cu ganglioneuromatoza intestinală din MEN 2 B.

Prezența ganglioneuromatozei la nivelul tractului gastro-intestinal în MEN 2 B poate determina obstrucție, dilatație colică sau un sindrom colitic asociat cu diaree. De altfel, aceasta poate fi prima manifestare clinică a MEN 2 B.

Identificarea unor neuroame mucoase multiple la un copil atrage atenția asupra posibilității prezenței unui cancer medular tiroidian, făcând obligatorii dozarea calcitoninei și testul la Penta Gastrin. Aceste investigații sunt de maximă importanță, date fiind prezența în proporție de 100% a cancerului medular tiroidian în MEN 2, gravitatea acestuia și impactul lui asupra supraviețuirii.

Poliendocrinopatiile autoimune (PEA)

Reprezintă sindroame ce reunesc afecțiuni endocrinologice, gastroenterologice, dermatologice, neurologice, care au în comun patogenia autoimună (tabelul 107).

Tabelul 107. *Manifestări clinice ale poliendocrinopatiilor autoimune – PEA (după Eisenbarth, modificat)*

Manifestări	PEA tip I	PEA tip II
Endocrine	Addison Hipoparatiroidie Hipogonadism primar Hipotiroidie Diabet tip 1	Addison Hipotiroidie Boala Graves Diabet tip 1 Hipogonadism primar
Gastro-intestinale	Candidoza mucoasă Hepatita cronică activă Malabsorbție	Boala celiacă
Dermatologice	Candidoza cutaneo-mucoasă Alopecie Vitiligo Distrofie ungueală	Alopecie Vitiligo Dermatita herpetiformă
Neurologice	Miopatie	Miastenia gravis Parkinson
Hematologice	Anemie pernicioasă	Anemie pernicioasă Purpura trombocitopenică

PEA tip I are la origine o mutație a genei AIRE de pe cromozomul 21, cu transmitere autozomal recesivă. Manifestările clinice apar în copilărie, având o incidență egală la cele două sexe. Cele mai frecvente sunt candidoza cutaneo-mucoasă, hipoparatiroidia și boala Addison.

PEA tip II are origine poligenică, fiind asociată cu haplotipurile HLA DR3 și DR4. Debutul se face între 20 și 60 ani, având o preponderență feminină netă. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt hipotiroidia și boala Addison.

Ambele tipuri asociază manifestări digestive. Tulburările de tranzit pot fi secundare bolii celiace, amendându-se după regim fără gluten. Asocierea diabet tip 1 – tiropatie autoimună – maladie celiacă justifică screening-ul TSH și al anticorpilor anti-endomisiu la diabeticii insulino-dependenți. Activitatea anticorpilor impune efectuarea biopsiei de intestin subțire, în scopul determinării prezenței bolii celiace. Netratarea acesteia expune la risc crescut pentru osteopenie, retard statural și limfom intestinal.

ANEXE

Anexa 1 – Medicamente utilizate în practica endocrinologică

1. Hormonale

Denumire comercială	Substanță activă	Firma producătoare
ACTH	ACTH	BIOFARM
ACTIVELLE	ESTRADIOL	NOVO NORDISK
	NORETISTERON	
ADIURETIN	Desmopresina	FERRING LECIVA
ALILESTRENOL	Alilestrenol	TERAPIA
ALPHA D3	Alfa calcidiol	TEVA
ANDRIOL	Testosteron undecanoat	ORGANON
ANDROCUR	Ciproteron acetat	SCHERING
ANDROL 200	Testosteron enantat	FOREST
ASTONIN H	9a-flor-hidrocortizon	MERCK
AT10	Dihidrotahisterol	MERCK
CALCITON	CALCITONINA	SIOVAKOFARMA
CALCITONINA HUBBER		
NASAL	CALCITONINA	ICN IBERICA
CALDIOL	ESTRADIOL	SERVIER
CELESTON	BETHAMETHASONUM	SCHERING PLOUGH
CETROTIDE	CETRORELIXUM	SERONO EUROPE
CIBACALCIN	Calcitonina	NOVARTIS
CILEST	NORGESTIMAT	CILAG
	ETINILESTRADIOL	
CLIMARA	Estradiol	SCHERING
CLIMEN	Ciproteron acetat+	
	estradiol valerat	SCHERING
CLODROBON	ACID CLODRONIC	SCHERING
CLOMID (CLOMIFEN)	Clomifencitrat	SCHERING
CLOSTYL BEGYT	CLOMIFEN	EGIS
COLPOTROPHINE	Promestriene	THERAMEX
CONECAMA E5	Extract epifiza	BIOFARM
CORAL	LEVONORGESTREL	WYETH LEDERLE
	ETINILIESTRADIOL	
CORTEF	Cortizon	PHARMACIA & UPJOHN
CORTIZON ACETAT	Cortizon acetat	BIOFARM
CORTROSYN DEPOT	ACTH	ORGANON
CRINOFIZIN	Extract epifiza	BIOFARM
CYCLO-PROGYNOVA	Estradiol acetat+	

DANOL	Norgestrel	SCHERING±
DECA-DURABOLIN	Danazol	SANOFI WINTHROP
DECANOFORT	Nandrolol decanoat	ORGANON
DECAPEPTIL	Nandrolol decanoat	TERAPIA
DECAPEPTYL	Triptorelin	FERRING LECTIVA
DECOTIN H	Triptorelin	IPSEN-BIOTECH
DEP-ANDRO	PREDNISOLON	MERK
DEPO-MEDROL	Testosteron cypionat	FOREST
DEPO-PROVERA	Metilprednisolon	PHARMACIA & UPJOHN
DEPOTESTIME	MEDROXYPROGESTERON	PHARMACIA UPJOHN
DERMESTRIL	Testosteron cypionat	PHARMACIA & UPJOHN
DESORELLE	Estradiol	ROTTAPHARM
	ETINILESTRADIOL	GEDEON RICHTER
	DESOGESTREL	
DEXAMED	DEXAMETHASONUM	MEDOCHEMIE
DEXAMETAZON	Superprednol	SICOMED
DEXAMETASONE		
SODIUM PHOSPHAT	Fosfat de dexametazonă	EIPICO
DIANE 35	Cyproteron acetat + etinilestradiol	SCHERING
	Betametazona	SCHERING
DIPROPHOS	CABERGOLINAPHARMACIA@UPJOHN	
DOSTINEX	Didrogeston	RHONE POULENC
DUPHASTON	Leuprolid acetat	TAKEDA
ENANTONE	b-estradiol	NOVARTIS
ESTRACOMB TTS	b-estradiol	NOVARTIS
ESTRADERM TTS-25	ESTRADIOL	NOVARTIS
ESTRADOT	b-estradiol	TERAPIA
ESTRADIOL	ESTRADIOL	LAB THERAMEX
ESTREVA	Estrogeni naturali	NOVO NORDISK
ESTROFEM	Etinil estradiol	TERAPIA
ETINIL ESTRADIOL	L-tiroxina	MERCK
EUTHYROX	Raloxifen	LILLY
EVISTA	NORELGESTROMIN	JANSEN-CILAG
EVRA	ETINILESTRADIOL	
	LYNESTRENOL	ORGANON
EXLUTON	Medroxiprogesteron	PHARMACIA & UPJOHN
FARLUTAL	ESTRADIOL	NOVO NORDISK
FEM 7	ESTRADIOL	MERK
FEM 7 COMBI	ESTRADIOL	MERK
FEMSEVEN	ESTRADIOL	SCHERING
FEMODEN	GESTODEN	
	ETINILESTRADIOL	
FEMOSTON	ESTRADIOL	SOLVAY
	DIDROGESTERON	
FERTILINE	Gonadotrofina FSH-like	SEARLE
FLOSTERON	BETAMETHASONUM	KRKA
FLEBOCORTID	HIDROCORTISON	NILE
GENOTROPIN	GH recombinat	PHARMACIA & UPJOHN
GONADOTROPINA		
CORIONICA „ENDO”	HCG	ORGANON
GONAL F75	Urofollitripină	SERONO

GRAVIBINON	HIDROXIPROGESTERON	SCHERING
HARMOGEN	ESTRADIOL	
HEMISUCCINAT DE	Piperazin-estronă sulfat	WYETH
HIDROCORTIZON	Hemisuccinat de	SICOMED
HIDROCORTIZON	hidrocortizon	
ACETAT	Hidrocortizon acetat	BIOFARM
HYDROCORTISONE AS		
SODIUM SUCCINATE	Esterdehidrocortison	
USP	succinat sodic	EIPICO
HARMONET	GESTODEN	WYETH LEDERLE
	ETINILESTRADIOL	
HUMEGON	Gonadotrofina	ORGANON
	FSH/LH-like	
IODTHYROX	Iod+L-tiroxina	MERCK
JEANINE	DIENOGEST	
	ETINILESTRADIOL	JENAPHARM
KARISSA	GESTODEN	GEDEON RICHTER
	ETINILESTRADIOL	
KLIOGEST	b-estradiol, estriol,	NOVO NORDISK
	noretisteron	
KLOMIFEN	Clomifen citrat	BELUPA
LAURINA	DESOGESTREL	ORGANON
	ETINILESTRADIOL	
LEMOD SOLU	METHYLPREDNISOLONUM	HEMOFARM
LINESTRENOL	Noretisteron	TERAPIA
L-TIROXINA	L-tiroxina	BERLIN CHEMIE
L-TIROXINA	L-tiroxina	HENNING
LINESTRENOL	LYNESTRENOL	TERAPIA
LIVIAL	TIBOLON	ORGANON
LIVONETTE	GESTODEN	G RICHTER
	ETINILESTRADIOL	
LOETTE	LEVONORGESTREL	WYETH-LEDERLE
	ETINILESTRADIOL	
LUCRIN	Leuprolid acetat	ABBOTT
LUTENYL	NOMEGESTROL	THERAMEX
MARVELON	ETINILESTRADIOL	ORGANON
	DESOGESTREL	
MASTOPROFEN	Progesteron+	ANTIBIOTICE
	fenilbutazona	
MEDROCRIPTE	BROMOCRIPTE	MEDOCHEMIE
MEDROL	METHYLPREDNISOLONUM	PHARMACIA UPJOHN
MEDROXI	Medroxiprogesteron	PHARMACIA & UPJOHN
MENOGON	GONADOTROPINA	
	FSH LH LIKE	
MERCILON	ETINILESTRADIOL	ORGANON
	DESOGESTREL	
METIL PREDNISOLON	Metil prednisolon	PHARMACIA & UPJOHN
METILTESTOSTERON	Metiltestosteron	TERAPIA
METRODINE	Urofolitripină	SERONO
MIACALCIC	Calcitonina	NOVARTIS

MICROLAT	Levonorgestrel	SCHERING
MICROGYNON-28	LEVONORGESTREL	SCHERING
	ETINILIESTRADIOL	
MINCORTID	Desoxicortizon	TERAPIA
MINERVA	CIPROTERON ACETAT	SCHERING
	ETINILESTRADIOL	
MINIRIN	Desmopresina	FERRING LECIVA
MIRENA	LEVONORGESTREL	SCHERING
NAPOSIM	Metadienon	TERAPIA
NORDITROPIN	GH recombinat	NOVO NORDISK
NORVELO	LEVONORGESTREL	HRA PHARMA
NOVOTHYRAL	T ₃ +T ₄	MERCK
NOVOFEM	ESTRADIOL	NOVO NORDISK
	NORTISTERONA	
NOVYNETTE	ETINILESTRADIOL	GEDEON RICHTER
	DESOGESTREL	
NUTROPIN	GH recombinant	FERRING
NYLEX	CALCITONINA	PROEL
OESTRIOL	Oestriol	LENAPHARM
OESTROGEL	Estrogeni naturali	BESSIN-ISCOVESCO
ORGALUTRAN	GANIRELIXUM	ORGANON
ORGAMETRIL	Noretisteron	ORGANON
OVAMIT	CLOMIFEN	REMEDICA
OVESTIN	ESTRIOL	ORGANON
OVITRELLE	GONADOTROPINA CHORIONICA	SERONO EUROPE
OXITOCIN	OXYTOCINUM	FERING LECIVA
OXITOCIN S	OXYTOCINUM	SICOMED
PAMIDRONAT	ACID PAMIDRONIC	TORREX
PAUSOGEST	ESTRADIOL	GEDEON RICHTER
	NORTISTERON	
PERGONAL	Gonadodrofina	SERONO
	FSH/LH-like	
POSTINOR	LEVONORGESTREL	GEDEON RICHTER
PREDNISON	Prednison	SICOMED
PREDNISON	Prednison	G.RICHTER
PREDNISON	Prednison	MAGITRSA
PREDNISON	Prednison	ARENA GROUP
N PREDNISON	Prednison	NORDPHARM
PREDNISON	Prednison	REMEDIA
PREDNISON	Prednison	SINTOFARM
PREGNYL	Gonadotrofina LH-like	ORGANON
PREMELLA	ESTROGENI	WYETH-LEDERLE
	MEDROXIPROGESTERON	
PREMARIN	Estrogeni conjugați	WYETH
PRIMOSONYL	Gonadotrofina LH-like	SCHERING
PRIMOLUT N	Norethysteron acetat	SCHERING
PRIMOTESTON DEPOT	Testosteron enantat	SCHERING
PROFASI	Gonadotrofina LH-like	SERONO
PROGESTERON	Progesteron	TERAPIA
PROGESTOGEL	Progesteron+gel	BESSIN-ISCOVESCO
PROGINOVA	Oestradiol valerat	SCHERING

PROMASTOP	Progesteron+vit. E	ANTIBIOTICE
PROTELOS	RANELAT DE STRONTIU	SERVIER
PROVERA	Medroxiprogesteron acetat	PHARMACIA & UPJOHN
PROVIRON	Mestopolon	ORGANON
REMESTYP	TERLIPRESSINIUM	FERING LECTIVA
RESTANDOL	Testosteron undecanoat	ORGANON
RETROHIPOFIZA	Vasopresina	BIOFARM
PULBERE		
RIGEVIDON	Etinilestradiol+	GEDEON RICHTER
	levonogestrel	
RISELLE	ESTRADIOL	ORGANON
SINDRONAT	ACID CLODRONIC	SINDAN
SOMATULINE	LANREOTIDUM	BEAUFOUR IPSEN
SANDOSTATIN	OCTREOTIDUM	NOVARTIS
SOLU-MEDROL	Metilprednisolon	PHARMACIA & UPJOHN
SOLU-MEDROL		
ACT O VIAL	Metilprednisolon	PHARMACIA & UPJOHN
SOMAVERT	ANALOG DE GH	PFIZER
STEROGYL	Ergocalciferol	ROUSSEL
SUPERCORTIZOL	Prednisolon	BIOFARM
SUPERFACT	Buserelina	HOECHST
SUSTANON	Esteri de testosteron	SCHERING
SYNACTHEN	ACTH	NOVARTIS
TACHISTIN	Dihidrotahisterol	ANKERWERK
TAMOXIFEN	Tamoxifen	SINDAN
TESTODERM	Testosteron	ALZA
TESTOLENT	Testosteron fenilpropionat	SICOMED
TESTOSTERON	Testosteron	SICOMED
TESTOSTERONE	Testosterone implante	ORGANON
IMPLANTS		
TESTOVIRON	Testosteron enantat	SCHERING
THYRAX DAUTAB	L-tiroxina	ORGANON
THYREOTOM	T ₃ +T ₄	BERLIN CHEMIE
THYRO-4	L-tiroxina	FARAN
THYROTARDIN	L-tiroxina	HENNING
THYROZOL	METIMAZOL	MERK
TIROIDA	Extract de tiroida	BIOFARM
TIROTON	T ₃	BIOFARM
TONOCALCIN	CA ²⁺ CHLORIDE	SCHIAPPARELLI
TRH	TRH	ROCHE
TRH	TRH	BERLIN CHEMIE
TRIQUILAR	L-norgestrel+	SCHERING
	etinilestradiol	
TRISEQUENS	Estradiol+	NOVO NORDISK
	noretisteron acetat	
TRI-REGOL	L-NORGESTREL	GEDEON RICHTER
	ETINILESTRADIOL	
UNDESTOR	TESTOSTERON	ORGANON
UTOVLAN	Norethysteron acetat	SYNTEX
UTROGESTAN	Progesteron natural	BESSIN-ISCOVESCO

VAGIFEM	Estradiol	NOVO NORDISK
VIGANTOL OIL	Colecalciferol	MERCK
VIGANTOLETTEN	Colecalciferol	MERCK
VIRORMON	Testosteron fenil-propionat	PAINES & BYRNE
ZOLADEX	Analog GN-RH	ZENECA
YASMIN	DROSPIRENONA	SCHERING
	ETINILESTRADIOL	
ZOMACTON	GH recombinant	FERRING

2. Alte medicamente

Denumire comercială	Substanță activă	Firma producătoare
ABUFENE	BETA-ALANINA	BONCHARA-RECORDATI
ACTONEL	ACID RISENDRONIC	AVENTIS
ARELIA	ACID PAMIDRONIC	NOVARTIS
ALDACTONA	Spironolactona	BEOHRINGER MANN
AMINOGLUTEYIMID	Aminoglutetimid	SINDAN
ANAFRANIL	Anafranil	NOVARTIS
APILARNIL POTENT Y	Apilarnil+yohimbina	BIOFARM
ASPACARDIN	Aspartat de Mg și Ca	TERAPIA
ATROMID	Clofibrat	ZENECA
BONDRONAT	ACID IBANDRONIC	ROCHE
BONEFOS	ACID CLODRONIC	SCHERING
BONVIVA	ACID IBANDRONIC	ROCHE
BROCRIFTIN	Bromocriptina	BIOFARM
BROMOCRIFTIN	Bromocriptina	RICHTER
CALCIU GLUCONIC	Gluconat de Ca	SICOMED
CALCIU LACTIC	Lactat de Ca	SICOMED
CARBIMAZOL	Carbimazol	ROMEDICA
CARBONAT DE LI	Carbonat de Li	TERAPIA
CHOLESTIRAMINA	Cholestiramina	CHEMIE
CIPANOR	Cipofibrat	SANOFI
CIPROHEPTADINA	Ciproheptadina	TERAPIA
DOSTINEX	Cabergolina	PHARMACIA & UPJOHN
FOSAMAX	Alendronat disodic	MERCK SHARP & DOME
GLUCONOLACTAT DE CA ȘI MG	Gluconolactat de Ca și Mg	NAPOFARM
IODID	Iod	MERCK
IODURA DE K	Iodura de K	SICOMED
JODID	IOD	MERCK
LIPANTHYL	Fenofibrat	FOURNIER
LIPOSTAT	Provastatin	BRISTOL MAYERS SQUIBB
LYSODREN	OP'DDD	BRISTOL-MEYER
MAGNE B6	Mg+vit. B ₆	SANOFI
METHIMAZOL	Tiamazol	MERCK
MEDOCRIFTIN	Bromocriptina	MEDOCHEMIE
METILTIOURACIL	Metiltiouracil	TERAPIA
METOPIRON	Methyrapon	NOVARTIS
MODUSTATINE	Somatostatin	SANOFI WINTHROP

NIZORAL	Ketoconazol	JANSSEN
ORIMETENE	Aminoglutetimid	NOVARTIS, CIBA
OSSEOR	RANELAT DE STRONTIU	SERVIER
OSTEEOGENON	RANELAT DE STRONTIU	PIERRE FABRE
OSSIN	Florura de Na	GRUNENTHAL
PARLODEL	Bromocriptin	NOVARTIS
REGARDIN B	Bezafibrat	BERLIN CHEMIE
REGENON	Amfepramon	TEMNLER PHARMA
SANDOSTATIN	Octreotid	NOVARTIS
SPIRONOLACTONA	Spironolactona	TERAPIA
SULFAT DE MG	Sulfat de Mg	SICOMED
THYCAPZOL	Tirozol	GEA
THYROZOL	Tiamazol	MERCK
VIAGRA	Sildenafil	PFIZZER
ZOMETA	ACID ZOLENDRONIC	NOVARTIS

Anexa 2 – Lista medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință

1	Bromocriptinum	G02CB01
2	Cabergolinum ^{**}	G02CB03
3	Pegvisomantum ^{****}	H01AX01
4	Desmopressinum	H01BA02
5	Octreotidum ^{****}	H01CB02
6	Lanreotidum ^{****}	H01CB03
7	Fludrocortisonum	H02AA02
8	Prednisolonum	H02AB06
9	Prednisonum	H02AB07
10	Hydrocortisonum	H02AB09
11	Levothyroxinum	H03AA01
12	Kalii iodidum	H03CA01

Anexa 3 – Lista medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc

1	Dihydrotachysterolum	A11CC02
2	Alfacalcidolum	A11CC03
3	Calcitriolum	A11CC04
4	Estradiolum	G03CA03
5	Tibolonum	G03DC05
6	Estradiolumvalerat + dienogest	G03FA15
7	Raloxifenum	G03XC01
8	Tireotropinum alfa	H01AB01
9	Methylprednisolonum	H02AB04
10	Levothyroxinum	H03AA01
11	Levothyroxinum + Kalii Iodidum	H03AAN1
12	Carbimazolum	H03BB01
13	Thiamazolum	H03BB02
14	Kalii Iodidum	H03CA01
15	Teriparatidum**	H05AA02
16	Calcitoninum (somon)	H05BA01
17	Acidum alendronicum**	M05BA04
18	Acidum ibandronicum**	M05BA06
19	Acidum risedronicum**	M05BA07
20	Acidum zolendronicum**	M05BA08
21	Combinatii (acidum alendronicum+colcalciferolum)**	M05BB03
22	Strontium ranelatum	M05BX03
23	Natriiiodidum (131I)	V09FX03
24	Natriiiodidum (131I)	V10XA01

ABREVIERI

ACTH	<i>Adreno Corticotropic Hormone</i>	5 HIAA	- 5 Hydroxy Indol Acetic Acid
ADH	- <i>Antidiuretic Hormone, Vasopressin</i>	HLA	<i>Human Leucocyt Antigens</i>
ANF	<i>Atrial Natriuretic Factor</i>	hMG	<i>human Menopausal Gonadotropin</i>
APUD	* <i>Amine Precursor Uptake and Decarboxylation</i>	IFN	Interferon
BMI	<i>Body mass index</i>	IGF-1	* <i>Insulin-Like Growth Factor one</i>
CBG	* <i>Corticosteroid Binding Globulin</i>	LDL	* <i>Low Density Lipo-proteins</i>
CGRP	<i>Calcitonin - Gene - Related - Peptide</i>	LH	<i>„Luteinizing Hormone</i>
Ci	Curie	LHRH	** Gn-RH
CRF	<i>Corticotropin Releasing Factor</i>	MIF	<i>Mullerian Inhibiting Factor</i>
DHT(5 α)	5 α -dihidrotestosteron	OT	- <i>Ocitocin</i>
E ₂	Estradiol	PRL	- <i>Prolactin</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>	PTH	- <i>Parathormon</i>
ELISA	* <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>	RIA	<i>Radio Immuno Assay</i>
FSH	<i>Follicule Stimulating Hormone</i>	RT ₃	<i>„inverted“ Triiodothyronine</i>
GABA	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i>	SBP	** <i>Sex Binding Protein</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>	SRIH	<i>Somatotropin release - inhibiting hormone</i>
GH-RH	** <i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>	T ₄	<i>Thyroxine</i>
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>	T ₃	<i>Triiodothyronine</i>
GRF	* GH-RH	TBG	<i>Thyroxin Binding Globulin</i>
hCG	** <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>	TBPA	* <i>Thyroxin Binding Pre Albumin</i>
HDL	** <i>High Density Lipoprotein</i>	TNF	<i>Tumour Necrosis Factor</i>
		TRH	<i>Thyrotropin Releasing Hormone</i>
		TSH	- <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
		VIP	* <i>Vasoactive Intestinal Peptide -</i>
		VLDL	** <i>Very Low Density Lipoprotein</i>

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, ed. a IV-a (DSM-IV), American Psychiatric Press, Washington, 1994.
- American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders, „Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (rev.)”, *American Journal of Psychiatry*, nr. 157, supl. 1, 2000, pp. 1-39.
- Apostol-Ciobanu, Delia-Gabriela, *Puncția aspirație citologică tiroidiană – ghid diagnostic*, Editura Performantica, Iași, 2007.
- Arnaldi, G., Angeli, A., Atkinson, A.B., Bertanga, X., Cavagnini, F., Chrousos, G.P. *et al.*, „Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, nr. 88(12), 2003, pp. 5593-5602.
- Aron, D.C., Fielding, J.W., Tzrel, J.B., „Hypothalamus and pituitary gland”, în F.S. Greenspan, D.G. Dardner (ed.), *Basic and Clinical Endocrinology*, ed. a VII-a, McGraw-Hill, New York, 2004, pp. 106-176.
- Asp, A.A., „Pheochromocytoma”, în M.T. McDermott (ed.), *Endocrine Secrets*, Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, 1995, pp. 150-153.
- Asp, A.A., „Primary aldosteronism”, în M.T. McDermott (ed.), *Endocrine Secrets*, Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, 1995, pp. 145-149.
- Atkinson, R.L., *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Pharmacologic Treatment of Obesity in Adults*, Endotext.com, 2003.
- Bacchus, Habeeb, *Metabolic and Endocrine Emergencies. Recognition and Management*, ed. a II-a, University Park Press, Baltimore, USA, 1984.
- Bachelot, I., Halmini, S., Rueff, A., Vivier, J., „Stratégie diagnostique devant un hypercortisolisme”, *La Revue Française d'Endocrinologie Clinique*, nr. 24, 1983, pp. 384-393.
- Backhaus, B.O., Müller, S.C., „Therapy of cryptorchidism. Viewpoints for optimizing fertility”, *Urologe A*, nr. 42(9), 2003, pp. 1265-1270.
- Balabolkin, M.I., *Endocrinologie*, Editura Universității Chișinău, Chișinău, 1992.
- Becker, K.L., Bilezikian, J.P., Bremner, W.J., *Principles and practice of endocrinology and metabolism*, ed. a II-a, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1995.
- Becker, L.K., *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, ed. a II-a, J.B. Lippincott Company, 1995.
- Behre, H.M., Nieschlag, E., Meschede, D., Partsch, C.J., „Diseases of hypothalamus and the pituitary gland”, în E. Nieschlag, H.M. Behre (ed.), *Andrology – Male Reproductive Health and Dysfunction*, ed. a II-a, Springer, Berlin, 2000, pp. 126-142.
- Behre, H.M., Young, C.H., Holstein, A.F., Weinbauer, G.F., Gasnerr, P., Nieschlag, E., „Diagnosis of male infertility and hypogonadism”, în E. Nieschlag, H.M. Behre (ed.), *Andrology – Male Reproductive Health and Dysfunction*, ed. a II-a, Springer, Berlin, 2000, pp. 90-126.
- Bertin, M., Lallemand, J., Hubert, D., „Accident de Tchernobyl et cancers de la thyroïde”, *Le Concours Médical*, 1995, 117-22, pp. 1729-1733.
- Bessac, L., Bachelot, I., Vasdev, A., Martinie, M., Bonnier, L., Chabre, O., Passagia, J.-L., Derougemont, J., „Le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs”, *Annales d'Endocrinologie*, nr. 53, 1992, pp. 16-27.
- Besser, G.I., Thorner, M.O., *Clinical Endocrinology*, ed. a II-a, Mosby, Londra, 1994.

- Besser, M.G., Gudworth, A.G., *Clinical Endocrinology and Illustrated Text*, ed. I, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1991.
- Bilezikian, J.P., Potts, J.T. Jr., „Summary statement from a workshop on asymptomatic hyperparathyroidism : a perspective for the 21st century”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87 (12), pp. 5353-5361.
- Bistriceanu, M., Cernea, N., *Endocrinologie ginecologică*, Editura Hyperion, Craiova, 2005.
- Bistriceanu, M., Popescu, M., *Manifestări viscerale în patologia endocrină*, Editura Medicală Universitară Craiova, Craiova, 2005.
- Bleicher, M.A., Basle, M.D., *Bone pain. The place of Miacalcic*, Sandoz Pharma Ltd., 1995.
- Braco, E.L., Tagle, R., „Pheocromocytoma : State-of-the-art and future prospects”, *Endocrine Reviews*, nr. 24(4), 2002, pp. 539-553.
- Bricker, L.A., Such, F., Loehrke, M.E., „Intractable diarrhea in hyperthyroidism : management with beta-androgenic blockade”, *Endocrine practice*, 2001, 7 (1), pp. 28-31.
- Brucker-Davis, F., Pointis, G., Chevallier, D., Fenichel, P., „Update on cryptorchidism : Endocrine, environmental and therapeutic aspects”, *Journal of Endocrinology Investment*, nr. 26(6), 2003, pp. 575-587.
- Burger, H.G., „The menopause”, în *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 7, 1993.
- Caloghera, C., Bordus, D., în colaborare cu Zosin, I., Milos, A., Mogosean, A., *Chirurgia tiroidei și a paratiroidelor*, ed. a II-a, Editura Mirton, Timișoara, 1996.
- Carsan-Jurica, M.A., Schrader, W.T., O'Malley, B.W., „Steroid receptor family : Structure and functions”, *Endocrine Reviews*, vol. 11, nr. 2, 1990, pp. 201-220.
- Chanson, P., Young, J., *Traité d'endocrinologie*, Medicine Sciences, 2007.
- Cioltei, Anca, *Sterilitatea la femeie. Fiziopatologii. Diagnostic. Tratament*, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1979.
- Circo, E., *Endocrinologie clinică*, Editura Ex Ponto, Constanța, 1998.
- Circo, E., *Metodologia de diagnostic și tratament în bolile endocrine*, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2006.
- Circo, E., *Principii de diagnostic și tratament în endocrinologie*, vol. I, Editura Leda & Muntenia, Constanța, 1999.
- Circo, E., *Principii de diagnostic și tratament în endocrinologie*, vol. II, Editura Leda & Muntenia, Constanța, 1999.
- Clayton, P.E., Miller, W.L., Oberfield, S.E., Ritzen, E.M., Sipple, W.G., Speizer, Ph. W., Joint LWPES/ESPE CAH Working Group, Consensus Statement on 21 hydroxylase Deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, nr. 9, 2002, pp. 4048-4053.
- Coculescu, M., *Endocrinologie clinică*, ed. I, Editura Medicală, București, 1994.
- Coculescu, M., *Endocrinologie clinică*, ed. II-a, Editura Medicală, București, 1996.
- Coculescu, M., *Neuroendocrinologie clinică*, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1986, pp. 447-453.
- Cone, R.D., Low, M.J., Elmquist, J.K., Cameron, J.L., „Neuroendocrinology”, în P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonski (ed), *Williams Textbook of Endocrinology*, Saunders Publishers, Philadelphia, 2003, pp. 81-177.
- Conway, G.S., „Clinical manifestations of genetic defects affecting gonadotrophins and their receptors”, *Clinical Endocrinology*, vol. 45, nr. 6, 1996, pp. 657-663.
- Cortes, D., Throup, J.M., Visfeldt, J., „Cryptorchidism : Aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1.335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism”, *Hormone Research*, nr. 55(1), 2001, pp. 21-27.
- Coussemen, T.A., *Repères et mesures en radiodiagnostic*, Expansion Scientifique Française, Paris, 1974, pp. 30-31.

- Czyba, J.C., Montanella, A., *Biologie de la reproduction humaine*, Saurampus Médical, Paris, 1993, pp. 206-216, 229-247.
- Dean, D.S., Haz, I.D., „Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma”, *Cancer Control*, vol. 7, nr. 3, 2000, pp. 229-239.
- Delange, F., „Iodine deficiency in Europe”, *Thyroid International*, nr. 3, 1994.
- Delange, F., Dunn, J.T., Glinoe, D., *Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern*, Plenum Press, New York, Londra, 1992.
- Devroey, P., Steiteghem, A., „A review of ten years experience of ICSI”, *Human Reproduction Update*, nr. 10(1), 2004, pp. 19-28.
- Diemer, T., Desjardins, C., „Development and genetic disorders in spermatogenesis”, *Human Reproduction Update*, nr. 5(2), 1999, pp. 120-140.
- Drexhage, H.A., „The spectrum of thyroid autoimmune diseases : Pathogenetic mechanism”, *Thyroid International*, nr. 4, 1996, pp. 3-16.
- Ducharme, J.R., Collin, R., „Pubertal development : Normal, precocious and delayed”, *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 11, nr. 1, 1982, pp. 57-88.
- Dumitrache, C., *Endocrinologie, mică enciclopedie*, Editura Național, București, 1999.
- Dumitrache, C., Ionescu, B., Ranetti, A., *Endocrinologie, elemente de diagnostic și tratament*, Editura Național, București, 1997.
- Dumitrache, Constantin, *Endocrinologie. Mică Enciclopedie*, Editura Național, 1998.
- Dupuis, G., Venisse, J.L., „Anorexie mentale et boulimie de l'adolescence”, *La Revue du Praticien*, nr. 49, 1999, pp. 1591-1597.
- Epstein, O., Perkin, G.D., De Bono, D.P., Cookson, J., *Clinical Examination*, Mosby, 1992.
- Estour, B., „Les anomalies hormonales de l'anorexie mentale. Les troubles du comportement alimentaire”, *Rapport de psychiatrie*, 1993, pp. 90-108.
- Falen Boggio, J.M., *Fundamentos de endocrinologia pediatria*, Concytec, Lima, 1989.
- Farley, D., „Eating disorders require medical attention”, *FDA Consumer*, 96-1194, www.edap.org.
- Feld-Rasmussen, U., „Management of thyroid carcinoma”, *Thyroid International*, nr. 1, 1996, pp. 3-11.
- Felig, P., Baxter, D.J., Frohman, L.A., *Endocrinology and Metabolism*, ed. a III-a, McGraw-Hill, New York, 1995.
- Findling, J.W., Raff, H., „Clinical review : Cushing's syndrome, important issues in diagnosis and management”. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, nr. 91(10), 2006, pp. 3746-3753.
- Finer, N., „Low-calorie diets and sustained weight loss”, *Obesity Research*, nr. 9(4), 2001, pp. 290-294.
- Franklyn, J.A., Sheppard, M.C., „The management of thyroid nodules”, *Thyroid International*, nr. 4, 1995, pp. 3-12.
- Funder, J.W., „Mineralocorticoid receptors and glucocorticoid receptors”, *Clinical Endocrinology*, vol. 45, nr. 6, 1996, pp. 651-656.
- Gervaise, N., Combe, H., Lecomte, P., „L'acromégalie en l'an 2000”, *Annales d'endocrinologie*, 2000, 61 (3), pp. 242-252.
- Ghervan, C., *Endocrinologie pour les étudiants francophones*, Editura Medicală „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2008.
- Gilum, R.F., Sempas, C.T., „Ethnic variation in validity of classification of overweight and obesity using self-reported weight and height in American women and men : The third national health and nutrition examination survey”, *Nutrition Journal*, nr. 4(1), 2005, pp. 1-27.
- Graur, M. (ed.), *Obezitatea*, Editura Junimea, Iași, 2004, pp. 138-161.
- Graur, M. *Diabetologie clinică*. Iași : Litografia UMF Iași, 1999.
- Greenspan, F.S., *Basic and Clinical Endocrinology*, Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut/San Mateo, California, 1991.

- Greenspan, F.S., Baxter, J.D., *Basic and clinical endocrinology*, ed. a IV-a, ed. a V-a, Appleton and Lange, 1994, 1997.
- Greenspan, F.S., Baxter, J.D., *Basic and Clinical Endocrinology*, ed. a IV-a, Prentice-Hall International Inc., New York, 1994.
- Grossman, Ashley, *Clinical Endocrinology*, Blackwell Science, ed. a II-a, Bodmin-Cornwall, Marea Britanie, 1998.
- Guillemin, R., „Hypothalamic a.c.a. releasing factors”. *Journal of Endocrinology*, vol. 184, nr. 29, 2005, pp. 11-28.
- Hall, R., Everd, D.C., *Endocrinologie*, Ulstein Mosby, Berlin, 1994.
- Hazard, J., *L'homme hormonal. Une histoire illustrée*, Hazan, Paris, 1995.
- Hazard, J., Pelemuter, L., *Endocrinologie*, Masson, Paris, Milan, Barcelona, Mexic, 1990.
- Hazard, J., Perlemuter, L., *Endocrinologie*, Masson, Paris, Milan, Barcelona, Mexic, 1990.
- Hâncu, N., Roman, G., Vereșiu, I.A., *Farmacoterapia diabetului zaharat*, Editura Echinox, Cluj-Napoca, 2008.
- Hefco, V.P., *Fiziologia animalelor și omului*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1998, pp. 260-264.
- Higgins, C.B., Auffermann, E., *Endocrine imaging. Textbook and Atlas*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994.
- Hilhausse, E.W., Gramatopolos, D.K., „The mollecular mechanism underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormon receptors. Implications for physiology and pathophysiology”, *Endocrine Reviews*, nr. 10, 2006.
- Hillier, St.G., *Ovarian Endocrinology*, Blackwell Scientific Publications, Londra, Edinburg, Boston, Melbourne, Paris, Berlin, Viena, 1991.
- Hughes, I.A., „Congenital and acquired disorders of the adrenal cortex”, *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, vol. 11, nr. 1, 1982, pp. 89-126.
- Interlandi, J.W., Hundley, W.F., Kasselberg, A.J., „Hypercortisolism, diarrhea with steatorrhea and massive proteinuria due to the pheochromocytoma”, *South Medical Journal*, 1985, 78, p. 879.
- Inzucchi, S.E., *Diabetes facts and guidelines 2008-2009*, Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.
- Ionescu Târgoviște, C. (sub red.), *Tratat de diabet Paulescu*, București, Editura Medicală, 2004.
- Ionescu, B., Dumitrache, C., *Diagnosticul bolilor endocrine*, Editura Medicală, București, 1987.
- Ionescu, B., Dumitrache, C., *Sexualizarea normală și patologică*, Editura Medicală, București, 1987.
- Ionescu, B., Dumitrache, C., *Tratamentul bolilor endocrine*, Editura Medicală, București, 1990.
- Ionescu, O., Gălușcă, B., Zbranca, E., „Tulburările motricității digestive în patologia endocrină”, în V. Drug, *Patologia digestivă funcțională*, Editura Universității „Gr.T. Popa”, Iași, 2004.
- Irvine, D.S., Oitken, R.J., „Sperm fluid analysis and sperm function testing”, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 23, nr. 4, 1994, pp. 725-748.
- Ivell, R., Hartung, S., „The molecular basis of cryptorchidism”, *Molecular Human Reproduction*, nr. 9(4), 2003, pp. 175-181.
- Jockenhovel, F., Hoerman, R., Mann, K., „Tumors of the adrenals”, *Onkologie*, nr. 18, 1995, pp. 317-323.
- Jovich, J., Grudzinskas, G. (ed), *The Management of Infertility*, Heinemann Medical Books, Londra, 1990.
- Jubitz, W., *Endocrinology – A Logical Approach for Clinician*, ed. a II-a, McGraw-Hill, William International Editions Medical Series, New York, 1987.
- Julien, J., Jeunemaitre, X., Plouin, P.F., „Le diagnostic des phéochromocytomes”, *La Revue du Praticien*, nr. 59, 1989, pp. 47-50.
- Kanto, S., Hiramatsu, M., Suzuki, K., Ishidoya, S., Saito, H., Yamada, S., Satoh, M., Saito, S., „Risk factors in past histories and familial episodes related to development of testicular germ cell tumor”, *International Journal of Urology*, nr. 11(8), 2004, pp. 640-646.

- Kaplan, N.M., „Systemic hypertension mechanisms and diagnosis”, *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, ed. a IV-a, E. Braunwald, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1992, pp. 817-851.
- Kaye, T.B., Crapo, L., „The Cushing syndrome: An update on diagnostic tests”, *Annals of Internal Medicine*, nr. 112, 1990, pp. 434-444.
- Kearney, T., Dang, C., „Diabetic and endocrine emergencies”, *Postgrad. Med. J.*, 2007, 83, pp. 79-86.
- Keck, C., Gerber-Scheffer, C., Wilhem, C., Vogelgesang, D., Brecwoldt, M., „Intrauterine insemination for treatment of male infertility”, *International Journal of Andrology*, nr. 20, supl. 3, 1997, pp. 55-64.
- Klima, G., *L'échographie de la thyroïde*, Urban & Schwarzenberg, München, Viena, Baltimore, 1995.
- Klima, G., *Schilddrüsen-Sonographie*, Urban & Schwarzenberg, München, Viena, Baltimore, 1989.
- Kreipe, R.E., Dukarm, C.P., „Eating disorders in adolescents and older children”, *Pediatrics in Review*, vol. 20, nr. 12, decembrie 1999.
- Krieger, D.T., Bardin, C.W., *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, B.C. Decker Inc., Philadelphia, 1985.
- Kudya, Y.C., Sawka, A.M., Young, W.F., „The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The Mayo Clinic experience”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, nr. 88(10), 2003, pp. 4533-4539.
- Kunejt, O.B., Peterlin, B., „Y chromosome microdeletions in infertile men with cryptorchidism”, *Fertil Steril*, nr. 79, supl. 3, 2003, pp. 1559-1565.
- Labhart, A., *Clinical Endocrinology*, ed. a II-a, Springer Verlag, Berlin, 1978.
- Lacroix, A., „Role des anomalies des récepteurs hormonaux dans la physiopathologie des tumeurs corticosurréaliennes”, *Annales d'Endocrinologie*, nr. 56, 1995, pp. 614-616.
- Langer, P., „Increased iodine intake and autoimmune thyroiditis: Exclamation and question marks, facts and myths”, *Thyroid Gland*, nr. 1, 1996, pp. 7-17.
- Lavin, N., *Manual of Endocrinology and Metabolism*, Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1986.
- Leclerc, J., Orgiazzi, J., Rousset, B., Schlienger, J.L., *La thyroïde*, Expansion Scientifique Française, 1992.
- Lhermitte, F., Auquier, L., Lechat, P., *Dictionnaire de la douleur*, Roussel, Paris, 1974.
- Linos, D.A., Van Heerden, J.A., Abboad, J.F., „Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease”, *Arch. Surg.*, 1974, 80, p. 182.
- Lissens, W., Liebaers, I., *Male Infertility in Principles and Practice of Medical Genetics*, Emery and Rimond's (ed.), Churchill Livingstone, New York, 2002, pp. 961-981.
- Lopes, P., Tremolières, F., *Guide pratique de la ménopause*, ed. a II-a, Masson, Paris, 2004.
- Lubetzky, J., Chanson, P.H., Uilasseau, P.-J. (ed.), *Le livre de l'interne – endocrinologie et maladies métaboliques*, Flammarion, Paris, 2000.
- Lungu, G.R., Zosin, I., Milos, A., *Curs de endocrinologie clinică*, Litografia I.M.F., Timișoara, 1987.
- Matsumoto, D.M., „Hormonal therapy of male hypogonadism”, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 23, nr. 4, 1994, pp. 857-875.
- Mazzaferri, E.L., „Impact of initial tumor features and treatment selected on the longterm course of differentiated thyroid cancer”, *Thyroid Today*, nr. 18(3), 1995, pp. 1-13.
- Melmed, S., Kleinberg, D.L., „Anterior pituitary”, in P.R. Larsen, H.M. Kronnerberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, *Williams Textbook of Endocrinology*, ed. a X-a, Saunders, Philadelphia, 2003, pp. 177-281.
- Meschede, D., Behre, H.M., Nieschlag, E. (ed.), *Disorders of Androgens Target Organs in Andrology – Male Reproductive Health and Dysfunction*, ed. a II-a, Springer, Berlin, 2000, pp. 233-239.

- Midgette, A., Aron, D., „High-dose dexametasone supression testing versus inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome : A decision analysis”, *The American Journal of the Medical Sciences*, nr. 309, 1995, pp. 162-170.
- Milcu, Șt.M., *Scurtă istorie a endocrinologiei Românești*, Editura Medicală, București, 1981.
- Milcu, Șt.M., *Tratat de endocrinologie clinică*, Editura Academiei Române, București, 1992.
- Miller, J.W., Crapo, L., „The medical treatment of Cushing's syndrome”, *Endocrine Reviews*, nr. 14, 1993, pp. 443-458.
- Mirando, S., „Psychological well being in a group of women attending community menopausal clinic”, *British Journal of Family Planning*, nr. 23, 1997, pp. 20-21.
- Mogoș, V., Mogoș, S., *Disfuncții sexuale masculine*, Editura „Gr.T. Popa” UMF, Iași, 2007.
- Mogoș, V., Zbranca, E., Ungureanu, M., „Etiopatogenia și diagnosticul disfuncției erectile”, în N. Calomfirescu, *Disfuncția erectilă – ghid clinic*, Editura Medicală Amaltea, București, 2002.
- Moore, T.W., Eastman, R.C., *Diagnostic Endocrinology*, ed. a II-a, Mosby, St. Louis, 1996.
- Mowschenson, P.M., Rosenberg, S., Pallota, J., „Effects of hyperparathyroidism and hypercalcemia on lower esophagian sphincter pressure”, *Am. J. Surg.*, 1982, 143, p. 35.
- Mulatero, P., Stowaser, M., Loch, K.-C., Fardella, C.E., Gordon, R.D., Mosso, L. *et al.*, „Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgical correctable forms, in centers from five continents”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, nr. 89(3), 2004, pp. 1045-1050.
- Namlowski, G.W., Scierski, K., Mrowka-Kata, I., Kawecka, D., „Sleep study in patients with overweight and obesity”, *Journal of Physiology and Pharmacology*, nr. 6 (56), 2005, pp. 59-65.
- Nauman, J., Glinoe, D., Braverman, L.E., Hostalck, U., *The Thyroid and Iodine*, Schattauer Publications, Stuttgart, New York, 1996.
- Nedvidkova, J., Pacák, K., Haluzik, M., Schreiber, V., „The role of thyroid hormones in pituitary hyperplasia”, *Thyroid Gland*, vol. I, 1996, pp. 18-32.
- Nieschlag, E. *et al.*, „The Aging Male”, în E. Nieschlag, H.M. Behre (ed.), *Andrology, Male Reproductive Health and Dysfunction*, ed. a II-a, Springer, Heidelberg, 2005.
- Nieschlag, E., Behre, H.M., Meschede, D., Kamischke, A., *Disorders at the Testicular Level in Andrology – Male Reproductive Health and Dysfunction*, ed. a II-a, Springer, Berlin, 2000, pp. 143-176.
- Nieschlag, E., Leike, E., *Empirical Therapies for Idiopathic Male Infertility in Andrology – Male Reproductive Health and Dysfunction*, ed. a II-a, Springer, Berlin, 2000, pp. 327-333.
- Nussey, S.S., Whitehead, S.A., *Principles of Endocrinology. Endocrinology. An Integrated Approach*, Bios Scientific Publications Ltd., Oxford, 2001, pp. 1-21, 315-323.
- Orgiazzi, J., „Hypothyroidism : Causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment”, *Thyroid International*, vol. 3, 1996, pp. 3-20.
- Orgiazzi, J., Lambert, S., Ducottet, X., „Orbitopathies Thyroïdiennes un Nouveau Regard”, în *Rev. Franc. Endocrinol. Clin.*, 1999, 40, 3-4-5, pp. 239-252.
- Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H., Elisei, R., Smit, J.W.A., Wiersinga, W. and the European Thyroid Cancer Taskforce : European Consensus for the Management of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma of the Follicular Epithelium, *European Journal of Endocrinology*, 2006, vol. 154, pp. 787-803.
- Plymate, S.T., „Hypogonadism”, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 23, nr. 4, 1994, pp. 749-772.
- Popa, A.R., *Complicațiile cronice ale diabetului zaharat*, Editura Farmamedia, Târgu Mureș, 2007.
- Proye, C., Dubust, C., *Endocrinologie chirurgicale*, Medsi/McGraw-Hill, New York, 1991.
- Putignano, P., Toja, P., Dubini, A., Pecori, F., Giralaldi, S.M., Cavagnini, F., „Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening test for Cushing's syndrome”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, nr. 88(9), 2003, pp. 4153-4157.
- Raffini-Sanson, M.-L., Yaneva, M., Dugue, M.-A., Fulla, Y., Waintrop, C., Tenenbaum, F. *et al.*, „Quarante ans après... le syndrome, Conn n'existe plus !”, *Le Journal Faxe de l'Endocrinologie*, Paris, 1996.
- Richard, S., Utah Valley High School Eating Survey Summary, 1999, www.edap.org.

- Ringef, I., Evans, W.D., Dixon, A.S., „Osteoporosis and bone mineral measurement”, *TPSM*, Both, 1988.
- Rusu, V., *Dicționar medical*, Editura Medicală, București, 2004.
- Rusu, V., *Mic dicționar medical*, Editura UMF. Iași, 1983.
- Rusu, V., *Nobel – retrospectivă 1901-1995*, Editura Omnia, Iași, 1996.
- Salvador, M., Amar, J., Begasse, F., Chamontin, B., „L'hyperaldosteronisme primaire – strategie decisionnelle et therapeutique”, *Le Concours Medical*, nr. 115, 1993, pp. 931-936.
- Schreiber, V., „The enigmas of the thyroid gland”, *Thyroid Gland*, 1996, vol. 1, pp. 3-6.
- Schteingart, D.E., „Cushing's syndrome”, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, nr. 18, 1989, pp. 311-332.
- Shapiro, B., Fig, L.M., „Management of pheochromocytoma”. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, nr. 18, 1989, pp. 443-466.
- Sharpe, R.M., „Paracrine control of the testes”, *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, vol. 15, nr. 1, 1986, pp. 185-208.
- Shearman, R.P., *Clinical Reproductive Endocrinology*, Churchill Livingstone, New York, 1985.
- Simenschy, Th., *Un dicționar al înțelepciunii. Cugetări antice și moderne*, ed. a II-a, îngrijită de Cicerone Poghirc, Editura Junimea, Iași, 1979.
- Simon, D., Goretzi, P.E., Lollert, A., Rohrer, H.D., „Persistent hypertension after successful adrenal operation”, *Surgery*, nr. 114, 1993, pp. 1189-1195.
- Singer, A.J., Brandt, V.J., „Pathophysiology of the gastrointestinal tract during pregnancy”, *Am. J. Gastroentero I*, 1991, 86, p. 1695.
- Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, ed. a V-a, Williams and Wilkins, Baltimore, 1994.
- Sreekran-Nair, K., „Guidelines in the management of type 2 diabetes mellitus”, 11th Mayo Clinics Endocrine Course, 2008.
- Steinberger, E., Fragese, G., Steinberger, A., *Reproductive Medicine*, Rover Press, New York, 1986.
- Stoica, T., *Pubertatea normală și patologică*, Editura Medicală, București, 1982.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, „Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus”, *Diabetes Care*, 220, 1997, pp. 1183-1197.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, „Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus”, *Diabetes Care*, 26, 2003, pp. 3160-3167.
- Tiliscan, C., *Efectul Cernobil*, medic.ro, nr. 13, 2005, pp. 22-27.
- Tobin, M.V., Aldrige, S.A., Morris, Al. „Gastrointestinal manifestations of Addison's disease”, *Am. J. Gastroentero I*, 1989, 84, pp. 1302-1305.
- Tonagho, E.A., Lue, T.E., McClure, R.D., *Contemporary Management of Impotence and Infertility*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1988.
- Toparri, J., Kaleva, M., „Maldescendus testis”, *Hormone Research*, nr. 51(6), 1999, pp. 261-269.
- Totoianu, I.Gh., *Manual de endocrinologie clinică*, Casa de Editură „Mureș”, Târgu-Mureș, 1996.
- Totoianu, I.Gh., *Sexualitatea umană*, Casa de Editură „Lumina Transilvaniei”, Târgu-Mureș, 1993.
- Tournaire, J., *Endocrinologie – Diabète nutrition pour le praticien*, Simep, Paris, 1994.
- Trainer, P.J., Grossman, A., „The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome”, *Clinical Endocrinology*, nr. 34, 1991, pp. 317-330.
- Tsigos, C., Papanicolaou, D.A., Chrousos, G., „Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome”, *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, nr. 9, 1995, pp. 315-336.
- Ungureanu, G., Vulpoi, Carmen, Ungureanu, Maria Christina, „Diabetul zaharat”, în *Terapeutică medicală*, G. Ungureanu, Maria Covic (ed.), Editura Polirom, Iași, 2000.
- Vasen, H.F., Erpecum, K.J., Roelfsema, F. et al., „Increased prevalence of colic adenomas in patients with acromegaly”, *Eur. J. Endocrinol.*, 1997, 131, pp. 235-237.

- Vulpoi, C., *Urgențe în endocrinologie*, Editura „Gr.T. Popa” UMF, Iași, 2007.
- Vulpoi, Carmen, *Contribuția ecografiei în diagnosticul și tratamentul patologiei tiroidiene*, Teză de doctorat, 1999, conducător Prof.Dr. E. Zbranca.
- Vulpoi, Carmen, Ungureanu, G., Stoica, Ortansa, „Educația terapeutică a pacientului – metodă de optimizare a tratamentului bolilor cronice”, *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, Iași, 2007, vol. 111(1), pp. 13-18.
- Wajchenberg, B.L., Mendoza, B., Liberman, B., Pereira, M.A.A., Campos Carneiro, P., Wakamatsu, A., Kirschner, M.A., „Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome”, *Endocrine Reviews*, nr. 15, 1994, pp. 752-787.
- Weetman, A.P., „Autoimmunity to steroid – Producing cells and familial polyendocrine autoimmunity”, *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 9, nr. 1, 1995, pp. 157-174.
- Westwood, M., „Brook's principles of hormones action”, *Clinical Pediatric Endocrinology*, Blackwell Publications Ltd., Londra, 2005, pp. 1-17.
- Williams, W.F., *Textbook of Endocrinology*, Saunders Comp., Philadelphia, 1992.
- Williams, W.F., *Textbook of Endocrinology*, Saunders Comp., Philadelphia, 1985.
- Winters, S.T.J., „Endocrine evaluation of testicular function”, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 23, nr. 4, 1994, pp. 709-723.
- Wise Peter, H., *Endocrinology*, Churchill Livingstone, Hong Kong, 1986.
- Young, W.F., „Primary aldosteronism – Changing concepts in diagnose and treatment”, *Endocrinology*, nr. 14(6), 2003, pp. 2208-2213.
- Young, W.F., „Adrenal incidentalomas: State of the science”, *Clinical Endocrinology*, 2002, pp. 328-334.
- Zbranca E., *Endocrinologie. Ghid practic de diagnostic și tratament în bolile endocrine*, Polirom, Iași, 1999, 2007.
- Zbranca, E., „Durerea în patologia endocrină”, în C. Mungiu, *Algeziologie specială*, Editura Polirom, Iași, 2000.
- Zbranca, E., „Endocrinologia. Noțiuni privind patologia endocrină”, în M. Balan, E. Zbranca, Z. Petrescu, T. Mihăescu, *Curs de semiologie și patologie medicală, endocrinologie, dermatologie și fiziologie*, Litografia I.M.F., Iași, 1987.
- Zbranca, E., „Epidemiologia bolilor endocrine”, în A. Ivan, T. Ionescu, G. Teodorovici, *Epidemiologia bolilor netransmisibile*, Editura Medicală, București, 1981.
- Zbranca, E., Brănișteanu, D., Vulpoi, C., Gălușcă, B., *Actualités en endocrinologie*, Editura U.M.F. „Gr.T. Popa”, Iași, 2007.
- Zbranca, E., *Contracepția*, Editura Junimea, Iași, 1990.
- Zbranca, E., *Explorări paraclinice în endocrinologie*, Editura Junimea, Iași, 1981.
- Zbranca, E., Gălușcă, B., *Actualités en endocrinologie*, Editura U.M.F. „Gr.T. Popa”, Iași, 2004.
- Zbranca, E., Mogoș, V., „Disfuncția erectilă – opinia sexologilor”, în N. Calomfirescu, *Disfuncția erectilă – ghid clinic*, Editura Medicală Amaltea, București, 2002.
- Zbranca, E., Mogoș, V., „Evoluția învățământului de sexologie medicală la Iași”, în N. Calomfirescu, *Disfuncția erectilă – ghid clinic*, Editura Medicală Amaltea, București, 2002.
- Zbranca, E., Mogoș, V., Găleşanu, C., Vulpoi, C., Brănișteanu, D., *Clinical Endocrinology*, Editura Cutia Pandorei, Vaslui, 1998.
- Zbranca, E., Mogoș, V., Găleşanu, C., Vulpoi, C., *Endocrinologie clinică*, Editura Cutia Pandorei, Vaslui, 1997.
- Zbranca, E., Mogoș, V., Vulpoi, C., „Elemente de endocrinologie”, în F. Pricop, *Planificarea familială*, Editura Venus, Iași, 1997.
- Zbranca, E., Mogoș, V., Vulpoi, C., Bostaca, C., Rusu, M., Nisfoianu, G., Găleşanu, C., Nestor, C., Macovei, N., „La ponction à l'aiguille fine – Méthode de traitement dans la pathologie nodulaire de la thyroïde”, *Annales endocrinologiques*, 1996, pp. 433-437.
- Zosin, I., Botterman, P., *Compendiu de endocrinologie clinică (Compendium der klinischen endocrinologie)*, Editura Excelsior, Timișoara, 1996.

- Zosin, I., *Endocrinologie. Curs pentru studenții facultății de stomatologie*, Litografia I.M.F., Timișoara, 1990.
- Zosin, I., Gerber, H., *Ghid diagnostic și terapeutic în afecțiunile tiroidiene*, Editura Mirton. Timișoara, 1999.
- *** „La douleur chez l'enfant”, în *Annales Nestle*, vol. 57, nr. 1, 1999.
- *** Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, „Membrane surface receptors”, vol. 10, nr. 1, 1996, „Hormone enzymes and receptors”, vol. 8, nr. 2, 1994, „Genetic and molecular biological aspects of endocrin disease”, vol. 9, nr. 3, 1995.
- *** *Guide pratique de diabète*, A. Grimaldi (ed.), MMI Editions, 1998.
- *** *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*, 352 (9131), pp. 837-853.
- *** *Laboratory Aspects of In-Vitro Fertilisation*, sub red. Bras, M., Lens, J.W., Piederet, M.H., Rijnders, M., Verveld, M., Zeimaker, G.H., *N.V. Organon*, nr. 41-71, 1996, pp. 127-145.
- *** *The Menopause and HRT, Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 17, nr. 1, martie 2003.
- *** *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Interaction*, ed. a IV-a, Cambridge University Press, Cambridge, 1999.

Colecția BIOS

Sub redacția lui
Eusebie ZBRANCA

ENDOCRINOLOGIE

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

ÎN BOLILE ENDOCRINE

Redactată de o echipă de specialiști bine-cunoscuți în lumea medicală, lucrarea, aflată la ediția a treia revăzută și adăugită, constituie un ghid practic deosebit de prețios atât pentru cei care învață alfabetul endocrinologiei clinice, cât și pentru medicii practicieni, endocrinologi sau de alte specialități. În plus, sistematizarea informațiilor și algoritmii de diagnostic și de tratament prezentați vor ușura mult diagnosticarea în timp util a endocrinopatiilor și desfășurarea corectă a tratamentului.

Hormonii • Hipofiza • Tiroida • Paratiroidele și hormonii calcitropici • Metabolismul osos. Osteoporoza • Suprarenalele • Gonadele • Pubertatea • Menopauza • Disfuncțiile sexuale masculine • Obezitatea • Tulburările de comportament alimentar • Neoplaziile endocrine multiple • Diabetul zaharat • Durerea în patologia endocrină



EDITURA POLIROM



www.polirom.ro